

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 7 月 5 日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/47895 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 233/88, 263/48, 277/42,  
403/12, 413/12, 417/12 // A61K 31/421, 31/426, 31/496,  
31/541, 31/5377, A61P 37/06, 37/08, 29/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/09172

(22) 国際出願日: 2000 年 12 月 25 日 (25.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/374203  
1999 年 12 月 28 日 (28.12.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友  
製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS  
COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大  
阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中塚正志

(NAKATSUKA, Masashi) [JP/JP]; 〒618-0001 大阪  
府三島郡島本町山崎3-2-4-807 Osaka (JP). 坪井克憲  
(TSUBOI, Katsunori) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県西  
宮市丸橋町4-15-317 Hyogo (JP). 渡辺昇治 (WATAN-  
ABE, Shoji) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町  
4-15-418 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒  
540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMP  
ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, KR, US.

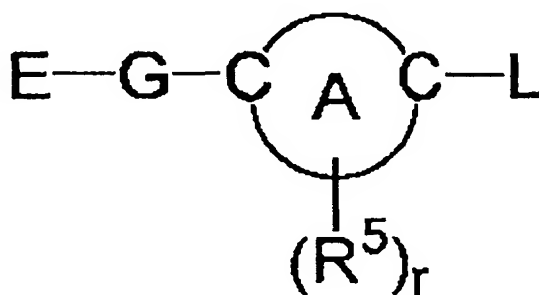
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

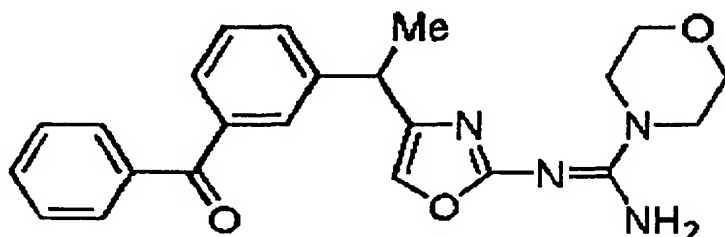
(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING FIVE-MEMBERED HETERO-AROMATIC RINGS

(54) 発明の名称: 新規な5員複素芳香環化合物



[1]

(57) Abstract: Compounds having  
five-membered hetero-aromatic rings,  
as represented by general formula [1]  
(wherein ring A is selected from among  
thiazole, oxazole, and imidazole; E is  
optionally fused aryl; G is a connecting  
group; and L is an amidine). A typical  
example of the compounds is one  
represented by formula [2], which is useful  
in the treatment of immune disorders and  
chronic inflammation.



[2]

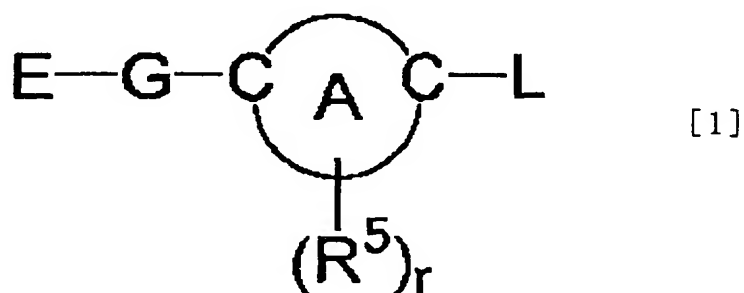
[続葉有]

# ms0018  
#11



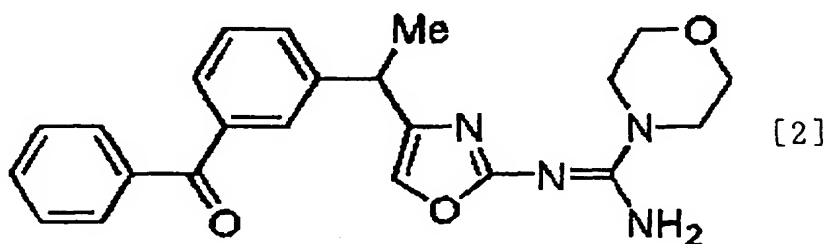
(57) 要約:

下記の式[1]で示される5員環複素芳香環化合物に関する。



式中、Aで示される環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールから選択され、Eは縮合してもよいアリール、Gは連結基、Lはアミジン類を示す。

代表例は下記式[2]で示され、免疫異常、慢性炎症の治療に用いられる。



## 明 細 書

## 新規な5員複素芳香環化合物

## 5 技術分野

本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用なチアゾール、オキサゾールまたはイミダゾール誘導体に関する。

## 背景技術

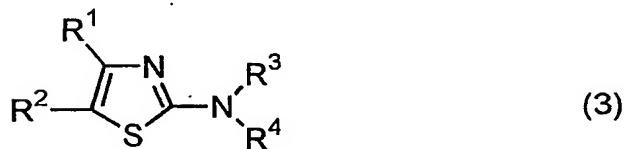
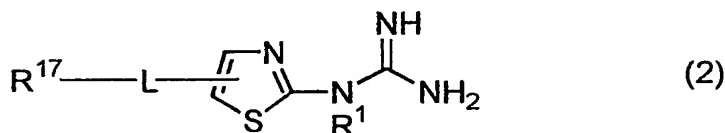
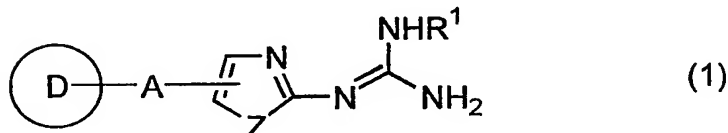
- 10 従来、炎症性疾患の治療薬として酸性非ステロイド性抗炎症剤、あるいはステロイド剤等が用いられてきたが、副作用の面から使用が限定されている。また、これらの治療方法是对症療法に属するものであり、疾患の根底に存在する原因を改善する作用は無い。強い炎症像を呈する慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の病因および病態の解明が進むに従い、免疫系の異常が炎症の発症および慢性化に
- 15 深く関与していることが示唆されている。このような点から、金製剤やD-ペニシラミンのような免疫系に作用することで病態を改善する薬剤が原因療法として注目されてきた。しかしながら、副作用ならびに効果の持続性が無いこと等から、必ずしも満足すべき状態にない。

## 20 発明の開示

- このような背景の下、特開昭63-152368に、自己免疫疾患、炎症、アレルギー、喘息等の治療薬として、チアゾール、オキサゾール誘導体を含む、アラルキル-5員環複素化合物が報告されている。また、国際特許公開第98/47880号 (WO 98/47880) において、優れた免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用を有し、副作用が
- 25 少ない、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤あるいは予防剤として有用なグアニジノ基で置換されたイソキサゾール誘導体が報告されている。一方、炎症性疾患に対し有用なグアニジノ基を有する5員複素環化合物がいくつか報告されている。特開平9-59258には、メイラード反応阻害作用および抗酸化作用を有する化合物として、一般式(1)に示すグアニジノ基を有するチアゾール、オキサ

ゾール、イミダゾール誘導体が報告されている。また、特開平8-41008には、NOS阻害作用を有する化合物として、下記式(2)に示す誘導体が、さらに、特開平7-149745には、エラスターゼ阻害作用を有する化合物として、下記式(3)に示す誘導体が報告されている。

5



10

発明が解決しようとする課題

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として、従来よりさらに薬理活性および物性に優れた化合物を提供することを目的とする。

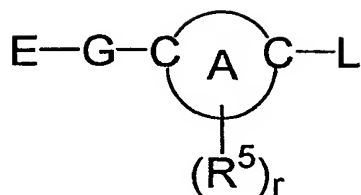
15 課題を解決するための手段

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、新規な5員複素芳香環化合物が物性にすぐれ、かつ免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用に共に強い効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

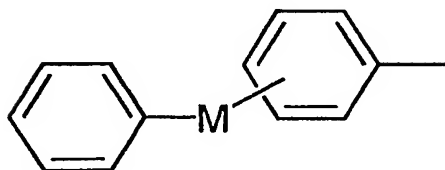
20 即ち、本発明の化合物は以下の通りである。

[1] 式：

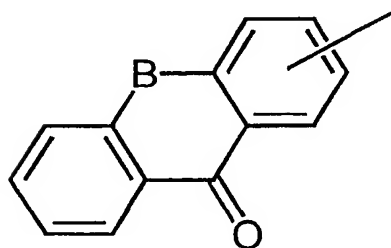




[式中、Eは式：



- 5 (式中、Mは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CQ}-$  (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。)、 $-\text{CH}(\text{OR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{11})-$  ( $\text{R}^{11}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-$  ( $\text{R}^{12}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{13}\text{R}^{14})-$  ( $\text{R}^{13}$ および  
10  $\text{R}^{14}$ は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ を表す。)を表す。または、Eは、式：



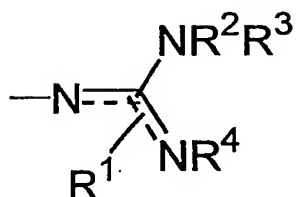
- 15 (式中、Bは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表す。)を表す。当該Eは、ハロゲン原子、ニトロ基、ホルミル基、アセチル基、シアノ基、 $\text{R}^{17}$  ( $\text{R}^{17}$ は低級アルキル基を表す。)、 $-\text{OR}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$ は前記と同義である。)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{29}$  ( $\text{R}^{29}$ は低級アルキル基を表す。)および  
20  $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$  ( $\text{R}^{30}$ および $\text{R}^{31}$ は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。)からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換されていてもよい。

Gは式： $-C(R^6R^7)-$ または $-C(=CR^6R^7)-$ を表し、Aの炭素原子に結合する。R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表す。また、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、置換されていてもよい炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

Aは、チアゾール、オキサゾールまたはイミダゾールを表す。

R<sup>5</sup>はAの炭素原子および／または窒素原子に結合する置換基を表す。rは0～2の整数を表す。チアゾール、オキサゾールまたはイミダゾールの炭素原子上の置換基R<sup>5</sup>はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ （式中、R<sup>8</sup>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。R<sup>9</sup>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）を表す。イミダゾールの窒素原子上の置換基R<sup>5</sup>はニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ または $-CO_2R^9$ （式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は前記と同義である。）を表す。

Lは、Aの炭素原子に結合する式：



(式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に単結合を意味する。R¹は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子に結合する。R¹、R²、R³およびR⁴は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$  (式中、R⁸、R⁹およびR¹⁰は前記と同義である。)を表す。また、R¹、R²、R³およびR⁴は、このうちの任意の2つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および炭素原子と共に置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

ただし、式中、Mが単結合または $-O-$ の場合、R¹、R²、R³およびR⁴は、3つ以上同時に水素原子を表すことはない。

また、式： $-NR^2R^3$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ で表される基を表してもよい。R⁴³およびR⁴⁴は、以下の(1)または(2)の通りである。

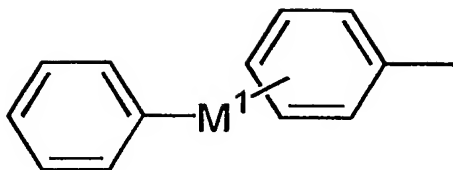
(1) 独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル基またはNH基の保護基を表す。

(2) 一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基(5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

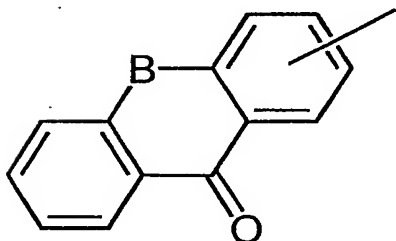
で表される基を表す。]

で表される5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[2] Eが式：

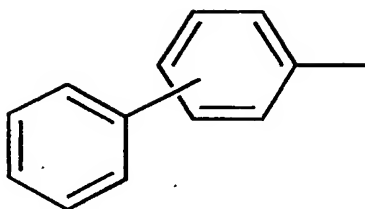


- 5 [式中、 $M^1$  は  $-CQ-$  ( $Q$  は炭素原子と共に 1, 3-ジオキサン環または 1, 3-ジオキソラン環を表す。)、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$  ( $R^{11}$  は前記と同義である。)、 $-C(=NR^{12})-$  ( $R^{12}$  は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$  ( $R^{13}$  および  $R^{14}$  は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-CO-$  または  $-CS-$  を表す。または、式：
- 10



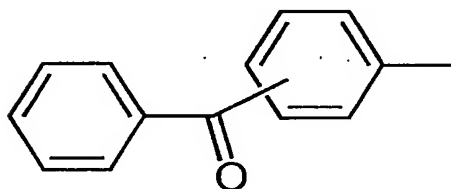
- (式中、 $B$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  または  $-SO_2-$  を表す。) を表す。当該  $E$  は、ハロゲン原子、アセチル基、ニトロ基、ホルミル基、シアノ基、 $R^{17}$  ( $R^{17}$  は低級アルキル基を表す。)、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$  は前記と同義である。)、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-SO_2R^{29}$  ( $R^{29}$  は低級アルキル基を表す。) および  $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$  および  $R^{31}$  は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で置換されていてもよい。] で表される [1] に記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。
- 15
- 20

[3] Eが式：



〔当該Eは、ハロゲン原子、アセチル基、ニトロ基、ホルミル基、シアノ基、  
 $R^{17}$  ( $R^{17}$ は低級アルキル基を表す。)、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同義である。)、  
 $-CO_2R^{29}$ 、 $-SO_2R^{29}$  ( $R^{29}$ は低級アルキル基を表す。) および  $-CONR^{30}$   
 5  $R^{31}$  および、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$  および  $R^{31}$ は、独立して水素原子または低級  
 アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換され  
 ている。〕で表される〔1〕に記載の5員複素芳香環化合物またはその薬  
 学上許容される塩。

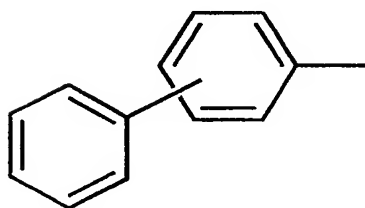
〔4〕 Eが式：



10

〔当該Eは、ハロゲン原子、アセチル基、シアノ基、 $R^{17}$  ( $R^{17}$ は低級アルキ  
 ル基を表す。)、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。) から  
 なる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されている。〕で表さ  
 15 れる〔1〕に記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

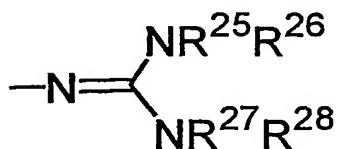
〔5〕 Eが式：



〔当該Eは、ハロゲン原子、アセチル基、シアノ基、 $R^{17}$  ( $R^{17}$ は低級アルキ  
 ル基を表す。)、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。) から  
 20

なる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。] で表される [1] に記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[6] L が式：



[式中、 $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$  および  $\text{R}^{28}$  は、以下の (1)、(2) または (3) を表す。ただし、 $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{28}$  の最低 1 つが水素原子である場合、互変異性体が生じ、 $\text{C}=\text{N}$  二重結合と水素原子の位置異性体が存在するが、これら互変異性体も含まれる。

(1)  $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、または  $\text{R}^{28}$  は、それぞれ独立して以下の (a) から (c) のいずれかである。

(a) 独立して水素原子、アシル基、NH 基の保護基、直鎖または分枝した炭素数 1 から 10 のアルキル基 (直鎖または分枝した炭素数 1 から 10 のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^{32}$  ( $r$  は前記と同義である。 $\text{R}^{32}$  は低級アルキル基を表す。))、 $-\text{CO}_2\text{R}^{32}$  ( $\text{R}^{32}$  は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) を表す。ただし、 $\text{M}$  または  $\text{M}^1$  が単結合または  $-\text{O}-$  の場合、 $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$  および  $\text{R}^{28}$  は、3 つ以上同時に水素原子を表すことはない。

(b)  $\text{R}^{25}$  と  $\text{R}^{26}$  が、一緒になって結合する窒素原子と共に、5～7 員含窒素脂肪族複素環基 (5～7 員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^{32}$  ( $r$  および  $\text{R}^{32}$  は前記と同じである。))、 $-\text{CO}_2\text{R}^{32}$  ( $\text{R}^{32}$  は前記と同義である)、オキソ基からなる群

から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。

(c)  $R^{27}$  と  $R^{28}$  が、一緒になって結合する窒素原子と共に、5～7 員含窒素脂肪族複素環基 (5～7 員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である)、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。

(2)  $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、一緒になって 2 つの窒素原子、および一つの炭素原子と共に、5～7 員含窒素脂肪族複素環基 (5～7 員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$

( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である)、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。

$R^{25}$  および  $R^{28}$  は、独立して水素原子、アシル基、NH 基の保護基、直鎖または分枝した炭素数 1 から 10 のアルキル基 (直鎖または分枝した炭素数 1 から 10 のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) を表す。

(3) または、式:  $=C(NR^{25}R^{26})NR^{27}R^{28}$  は、式:  $=C(NR^{41}R^{42})N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$  または式:  $=C(NR^{41}R^{42})NHC(NR^{43}R^{44})=NH$  を表す。

$R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$  および  $R^{44}$  は、以下の (a-1) または (b-1) の通りである。

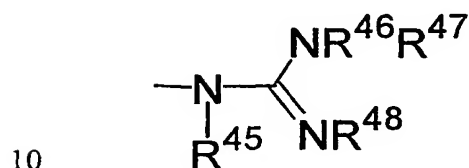
(a-1) 独立して水素原子、置換されてもよいアルキル基または NH 基の保

護基を表す。

(b-1) 一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、オキシ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。]

5 [1] から [5] のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[7] Lが式：



[式中、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ および $R^{48}$ は、以下の(1<sup>1</sup>)、(2<sup>1</sup>)または(3<sup>1</sup>)の通りである。ただし、M、またはM<sup>1</sup>が単結合または—O—の場合、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ および $R^{48}$ は、3つ以上同時に水素原子を表すことはない。

15 (1<sup>1</sup>)  $R^{45}$ および $R^{48}$ は、以下の(a1)または(b1)の通りであり、 $R^{46}$ および $R^{47}$ は、前記の(a)または以下の(c1)の通りである。

(a1)  $R^{45}$  は、低級アルキル基またはアセチルを表す。 $R^{48}$  は、水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。

20 (b1) 一緒になって2つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、—S(O)<sub>r</sub>— $R^{32}$ （rおよび $R^{32}$ は前記と同じである。）、—CO<sub>2</sub> $R^{32}$ （ $R^{32}$ は前記と同義である）、オキシ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。

25 (c1) 一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～



7員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である。)、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

(2<sup>1</sup>)  $R^{46}$  および  $R^{48}$  は、前記 (b1) を表す。

$R^{45}$  および  $R^{47}$  は、独立して水素原子、アシル基、NH基の保護基、直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基 (直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる1から4個の置換基で置換されてもよい。)を表す。

(3<sup>1</sup>)  $R^{45}$  および  $R^{46}$  は、前記 (b1) を表す。

$R^{47}$  および  $R^{48}$  は、独立して水素原子、アシル基、NH基の保護基、直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基 (直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる1から4個の置換基で置換されてもよい。)を表す。] で表される、[1] から [5] のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

本明細書において用いられた置換基の名称は、当業者にとって容易に理解できるものであるが、以下により詳細に例示する。

アリール基としては、例えば炭素数6~14のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アズレニル、フェナントリル、アントリル等が挙げられる。

複素環基としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する1～3環の5～14員芳香族複素環基または脂肪族複素環基が挙げられる。

芳香族複素環基としては、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、ベンゾフリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル等が挙げられる。

脂肪族複素環基としては、具体的にはテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、ペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジニル、3,6-ジヒドロ-2H-1,3,5-オキサジアジニル、4,5-ジヒドロ-1,1-ジオキソ-1,2,4-チアジアゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-1,1-ジオキソ-1,2,4-チアジアジニル、2,3-ジヒドロ-1,1,3-トリオキソ-4H-1,2,4,6-チアトリアジニル、アゼパニル、クロメニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ジアゼピニル等挙げられる。

置換アリール基および置換複素環基における置換基としては、例えば下記のa)からg)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アジド基、メルカプト基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基で置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、オキソ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基

b) :  $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-SO_3R^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ 、 $-C(=NOH)R^{15}$

[式中、 $R^{15}$ は、フェニル基または単環の複素環基を表す。フェニル基または単環の複素環基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

c) : アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ(チオカルボニル)基、アルキルチオ基、(アルキルチオ)チオカルボニル基、(アルキルチオ)カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ (式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。)、低級シクロアルキル基(低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基(低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル

基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

d) : アルケニル基

- 5 [アルケニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ および $-SCH_2R^{15}$  (式中、  
10  $R^{15}$ は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

e) : アルキニル基

- [アルキニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、  
15 オキシ基、チオキシ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ および $-SCH_2R^{15}$  (式中、  
20  $R^{15}$ は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

- 20 f) : アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基

- [この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる  
25 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

g) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキ

ルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

- 10 置換アリール基および置換複素環基の置換基としては、具体的にはメチル、2-メチル-1-プロピル、ヘキシル、2-メチル-2-プロピル、2-プロピル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、ヘキシルオキシメチル、シクロ
- 15 プロピルメトキシメチル、アセトキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル、メタンスルホニルオキシメチル、N, N-ジメチルスルファモイルオキシメチル、2-(1-ピロリジニル)エトキシメチル、2-メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、アミジノメチル、メチルチオメチル、シアノメチル、アミノメチル、アミノエチル、N, N-ジメチルアミノエチル、メタンスルホニルアミノエチル、スルファモイルエチル、モルホリノエチル、N-メタンスルホニルアミノエチル、N-アセチルアミノメチル、エテニル、2-プロペニル、エチニル、2-プロピニル、2-メトキシカルボニルエテニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、N, N-ジメチルアミノ、メルカプト、スルホ、カルボキシ、アミジノ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、2-(1-ピロリジニル)エトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、2-アセトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペン
- 20 トキシ、2-メタンスルフィニルエトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、メトキシカルボニルオキシ、1-ピロリジニル、3-ヒド
- 25

ロキシー 1-ピロリジニル、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、  
N-メタンスルホニルアミノ、N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ、メト  
キシカルボニル、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリ  
フルオロエトキシカルボニル、カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、  
2-チアゾリジニル、2-オキサゾリジニル、5-テトラゾリル、メタンスルフ  
5 イニル、スルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、アセチル、ベンゾ  
イル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ホルミル、エチレンジオキシメチル、  
イミノ、メトキシイミノ等が挙げられる。

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数 1 ~ 10 のアルキル基  
10 が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチ  
ル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1, 1-ジメチルエチル、  
ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチル  
ブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3-ジメチル  
ブチル、ヘプチル、1-エチルペンチル、5-メチルヘキシル、オクチル、1,  
15 5-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル等が挙げられる。

低級アルキル基としては、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が挙げられる。

置換アルキル基または置換低級アルキル基における置換基としては、例えば下  
記の a) から d) の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に 1 また  
は複数個置換してよい。

20 a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキ  
ソ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミ  
ノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、アシル基、アシ  
ルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されて  
いてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基

25 b) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアル  
キルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキ  
ルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ  
基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキ  
シ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

c) : アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ(チオカルボニル)基、アルキルチオ基、(アルキルチオ)チオカルボニル基、(アルキルチオ)カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基、  
— R<sup>15</sup>、— OR<sup>15</sup>、— SR<sup>15</sup>、— OCH<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、— SCH<sub>2</sub>R<sup>15</sup> (式中、R<sup>15</sup>は前記と同義である。)、

低級シクロアルキル基(低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基(低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)

もよい。]

d) :  $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$  (式中、 $R^{15}$  は前記と同義である。)

置換アルキル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、2-ニトロエチル、  
5 2-シアノプロピル、4-メルカプトブチル、3-オキシブチル、2-モルホリ  
ノエチル、2-ピペリジノエチル、2-ヒドロキシエチル、3-メトキシプロピ  
ル、エトキシカルボニルメチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、  
6-シクロヘキシルヘキシル、3-シクロヘキセニルブチル、2-フェニルブチ  
ル、ベンジル、2-ナフチルメチル、フェネチル、2-ピリジルメチル、3-ピ  
10 リジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、  
3-チエニルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、  
アミノエチル、N, N-ジメチルアミノエチル、カルボキシメチル、エトキシカ  
ルボニルメチル、スルファモイルエチル、カルバモイルメチル等が挙げられる。

なお、低級ハロアルキル基とは、1~5個のハロゲン原子が置換した低級アル  
15 キル基をいう。好ましくは、1~3個のフッ素原子、または塩素原子が置換した  
炭素数1から4の低級アルキルをいう。具体的には、トリフルオロメチル基、2  
-トリフルオロエチル基、2-クロロエチル基などが挙げられる。

アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルチオ基、(アルキルチ  
20 オ)チオカルボニル基、(アルキルチオ)カルボニル基、アルキルスルフィニル  
基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオ  
キシ基、またはアルキルスルホニルオキシ基、におけるアルキルは、上記アルキ  
ル基と同じものを表す。また、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基、  
低級アルキルスルフィニル基、または低級アルキルスルホニル基、における低級  
アルキルは、上記低級アルキル基と同じものを表す。

25 アルコキシ基とは、アルキル基が結合したオキシ基をいう。具体的には、メト  
キシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエ  
トキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。置換アルコキシ基の置換基は、  
置換アルキル基の置換基と同じものが挙げられる。置換アルコキシ基としては、  
具体的には、シクロプロピルメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ピロリジノ



エトキシ、ベンジルオキシ、2-ピリジルメトキシ等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。

なお、低級ハロアルコキシ基とは、1～5個のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基をいう。好ましくは1～3個のフッ素原子、または塩素原子が置換した炭素数1から4の低級ハロアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2-トリフルオロエトキシ基、2-クロロエチル基などが挙げられる。

アルコキシカルボニル基とは、アルコキシ基が結合したカルボニル基をいう。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。低級アルコキシカルボニル基としては、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基が挙げられる。置換アルコキシカルボニル基における置換基としては、置換アルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

アルコキシ（チオカルボニル）基、またはアルコキシアミノ基におけるアルコキシは、上記アルコキシ基と同じものを表す。また、低級アルコキシ（チオカルボニル）基、または低級アルコキシアミノ基における低級アルコキシは、上記低級アルコキシ基と同じものを表す。

アルケニル基としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニル等が挙げられる。好ましいアルケニル基としては、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニル基が挙げられる。低級アルケニル基としては、炭素数2～6のアルケニル基が挙げられる。

置換アルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、

低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。）等が挙げられる。

- 5        また、アルケニルオキシ基とは、アルケニル基が結合したオキシ基をいう。低級アルケニルオキシ基とは低級アルケニル基が結合したオキシ基をいう。

同様に、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルケニルオキシ基におけるアルケニルは、上記アルキル基と同じものを表す。また、低級アルケニルオキシカルボニル基、低級アルケ  
10        ニルカルボニル基、低級アルケニルカルボニルオキシ基、低級アルケニルオキシ基における低級アルケニルは、上記アルキル基と同じものを表す。

アルキニル基としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられる。具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘプチニル、2-デシニル等が挙げられる。好ましいアルキニル基としては、例えば1-プロピニル、1-ブチニル基等が挙げられる。低級アルキニル基としては、炭素  
15        数2～6のアルキニル基が挙げられる。

置換アルキニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、  
20        低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。）等が挙げられる。

- 25        また、アルキニルオキシ基とは、アルキニル基が結合したオキシ基をいう。低級アルキニルオキシ基とは、低級アルキニル基が結合したオキシ基をいう。

同様に、アルキニルオキシカルボニル基におけるアルキニルは上記アルキニル基と同じものを表す。

シクロアルキル基としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げ

られ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。低級シクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。また、シクロアルキルオキシ基とは、シクロアルキル基が結合したオキシ基をいう。同様に、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニル基におけるシクロアルキルは、上記シクロアルキル基と同じものを表す。また、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基における低級シクロアルキルは、上記低級シクロアルキル基と同じものを表す。

シクロアルケニル基としては、例えば炭素数3～10のものが挙げられ、具体的にはシクロヘキセニル等が挙げられる。低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～6のシクロアルケニル基が挙げられる。また、シクロアルケニルオキシ基とは、シクロアルケニル基が結合したオキシ基をいう。同様に、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルオキシカルボニル基におけるシクロアルケニルは、上記シクロアルケニル基と同じものを表す。低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基における低級シクロアルケニルは、上記低級シクロアルケニル基と同じものを表す。

置換シクロアルキル基および置換シクロアルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

アラルキル基としては、前記アリール基が置換した低級アルキル基が例示される。なお、低級アルキル基としては炭素数1～6の直鎖状または分岐状アルキル基が例示され、その具体例として、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1, 1-ジメチ

ルエチル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチルを挙げることができる。置換アラルキル基における置換基としては、置換アリール基における置換基と同じものが挙げられる。

5        アシル基は、 $-\text{CO}-\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CS}-\text{R}^{16}$ で表される。 $\text{R}^{16}$ は、a)からc)より選ばれる。

a) 水素原子、

b) アルキル基、

10        [ここで、アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 $-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{R}^{15}$  (式中、 $\text{R}^{15}$ は前記と同義)、低級シクロアルキル基 (低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。)、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、および低級アルキルチオ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]、

c) アリール基、アラルキル基または複素環基

20        [この群の各基は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、または低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]。

あるいはアシル基は天然型または非天然型アミノ酸残基を表す。

25        アシル基としては、具体的にはホルミル、アセチル、アミノアセチル、(1-モルホリノ)アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。また、アシルオキシ基とは、アシル基が結合したオキシ基をいう。

スルホニル基は、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{16}$  ( $\text{R}^{16}$ は前記と同義である。) で表される。

置換カルバモイル基における置換基としては、例えば以下のa) またはb) が

挙げられる。

a) アリール基もしくは複素環基で置換されていてもよいアルキル基、

b) アリール基、アラルキル基および複素環基

5 [この群の各基は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、または低級アルコキシカルボニル等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

ここで、置換基は同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。

10 置換カルバモイル基としては、具体的にはエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、(3-ピリジルメチル)カルバモイル等が挙げられる。

カルバモイルオキシ基は、カルバモイル基が結合したオキシ基を表す。置換カルバモイルオキシ基の置換基としては、置換カルバモイル基と同じものが挙げられる。

15 置換スルファモイル基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換スルファモイル基としては、具体的にはエチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、2-ピリジルスルファモイル等が挙げられる。

20 置換アミノ基における置換基としては、例えば下記のa) またはb) の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

a) アシル基、スルホニル基、アミジノ基、

b) アルキル基、アルコキシカルボニル基

25 [この群の各基は、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

置換ヒドロキシルアミノ基における置換基は、窒素原子、酸素原子のいずれの原子に置換してもよく、その置換基としては、置換アミノ基における置換基と同

じものが挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

アルキレン基としては、例えば炭素数1～10の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1, 3-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1, 1-ジエチルトリメチレン、1, 2-ジエチルトリメチレン、1, 3-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン等が挙げられる。

低級アルキレン基としては、例えば炭素数1～6の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。

NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.," John Wiley & Sons, Inc. pp. 315-405 (1991)) が可能である。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、アセチル、ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンシルホニル、ベンゼンシルホニル、メタンシルホニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のうちの任意の2つが結合して窒素原子と共に形成される置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する（窒素原子を少なくとも1つ含む）5～7員含窒素環の単環もしくは2環の飽和複素環または不飽和複素環が挙げられる。

具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、ピペリジン、ピペリジン-4-オン、ピペラジン、モル

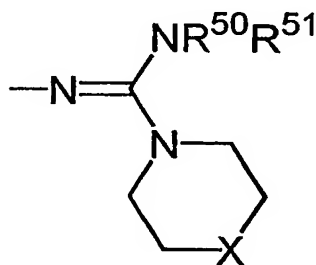
ホルン、チオモルホルン、チオモルホルン-1-オキシド、チオモルホルン-1, 1-ジオキシド、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン-4-オン、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 5-オキサジアジン、4, 5-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チア  
 5 ジアゾール、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジ  
 アジン、2, 3-ジヒドロ-1, 1, 3-トリオキソ-4H-1, 2, 4, 6-  
 チアトリアジン、アゼパン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ジアゼピン  
 等が挙げられる。

置換含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換  
 10 基と同じものが挙げられる。

5～7員環含窒素脂肪族複素環としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラ  
 ゴリジン、ピペリジン、ピペラジン、チアゾリジン、モルホルン、チオモルホル  
 ン、チオモルホルン-1-オキシド、チオモルホルン-1, 1-ジオキシド、1,  
 2, 4-チアジアゾリジン-1, 1-ジオキサイド等が挙げられる。

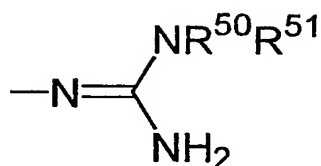
15 本発明の化合物において、好ましいLとしては、式(4)から式(9)で表さ  
 れる基が挙げられる。

式(4) :



[Xは-CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -NR<sup>58</sup>- (R<sup>58</sup>は、水素原子、置換されて  
 20 もよい低級アルキル基、アシル基、またはスルホニル基を表す。)、または-S  
 O<sub>2</sub>-を表す。R<sup>50</sup>およびR<sup>51</sup>は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアル  
 キル基、シアノ基を表す。また、R<sup>50</sup>およびR<sup>51</sup>は、一緒になって、窒素原子と  
 ともに置換されていてよい5から7員の含窒素脂肪族複素環を形成してもよ  
 い。]、

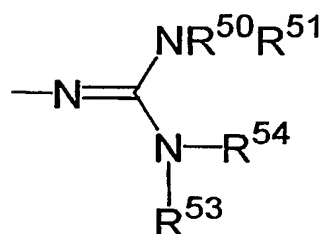
25 式(5) :



[R<sup>50</sup>およびR<sup>51</sup>は、前記と同義である。ただし、Mまたは、M<sup>1</sup>が単結合または—O—の場合、R<sup>50</sup>、とR<sup>51</sup>がともに水素原子を表すことはない。]

式(6) :

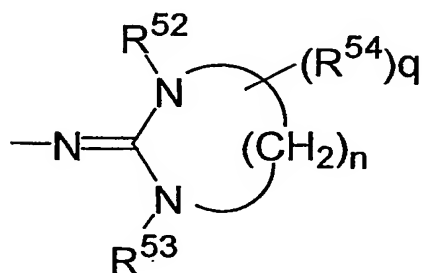
5



[R<sup>50</sup>およびR<sup>51</sup>は前記と同義である。R<sup>53</sup>、およびR<sup>54</sup>は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。ただし、Mまたは、M<sup>1</sup>が単結合または—O—の場合、R<sup>50</sup>、R<sup>51</sup>、R<sup>53</sup>、またはR<sup>54</sup>のうち3つ以上が水素原子を表すことはない。]

10

式(7) :

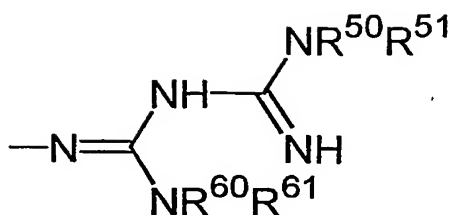


[R<sup>52</sup>は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を表す。R<sup>54</sup>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、または水酸基を表す。qは0から4の整数を表す。nは2から4の整数を表す。R<sup>53</sup>は前記と同義である。]

15

式(8) :





[ $R^{50}$ および $R^{51}$ は前記と同義である。 $R^{60}$ および $R^{61}$ は各々独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。また、 $R^{60}$ および $R^{61}$ は一緒になって、窒素原子とともに置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成していてもよい。]

$R^6$ および $R^7$ が結合して炭素原子と共に形成される置換されていてもよい炭化水素環としては、例えば置換されていてもよい炭素数3～8のシクロアルカン環または置換されていてもよい炭素数3～8のシクロアルケン環等が挙げられる。かかるシクロアルカン環またはシクロアルケン環としては、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等が挙げられる。置換炭化水素環における置換基としては、置換シクロアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

Aの置換基である $-(R^5)_r$ において、 $r$ が2を表すとき、Aの2個の置換基は同一または異なってもよい。

本発明には、本発明の5員複素芳香環化合物のあらゆる立体異性体、光学活性体および互変異性体等を包含している。また、本発明は、請求項記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩に関する水和物等の溶媒和物およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

本発明の5員複素芳香環化合物の薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム

塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

本発明の5員複素芳香環化合物において、1つ以上の不斉点がある場合は、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の反応段階で導入することで、製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで得ることができる。

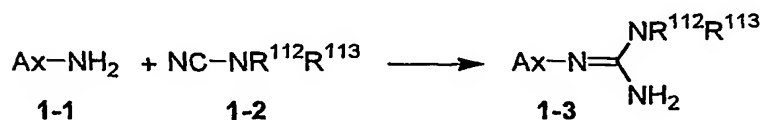
本発明の5員複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩は、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。

これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤等を含むことができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

本発明の5員複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩の投与量、投与回数は、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり約1～2000mg、好ましくは10～500mgを1回または数回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[1]



[式中、 $R^{112}$ 、および $R^{113}$ は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ

基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $R^{112}$ および $R^{113}$ は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-NR^{112}R^{113}$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ (式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。 $A_x$ は $E-G-A(R^5)_r$ を表し、 $A$ 、 $E$ 、 $G$ 、 $R^5$ および $r$ は前記と同義である。]

式1-1で表される化合物と、公知であるか、公知の方法で製造できるシアノアミド誘導体(1-2)とを、塩基または酸の存在下、不活性溶媒中または無溶媒で、反応温度 $15\sim 130^\circ\text{C}$ で反応させることにより、式1-3で表される本発明化合物を製造することができる。シアノアミド誘導体の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1~20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0~1.2当量が挙げられる。

塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルマグネシウムクロリド、*sec*-ブチルマグネシウムクロリド、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、リチウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等が挙げられ、好ましくは水素化リチウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等が挙げられる。アルコキシドを塩基として用いる場合は、反応系内で*tert*-ブタノール等のアルコールに適当な塩基を作用させて調製することができる。この場合、作用させる塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド等が好ましい。リチウムアミド、ナトリウムアミド等のアミドを使用する際、反応温度としては $50\sim 80^\circ\text{C}$ の範囲が好ましく、窒素ガス、アルゴン

ガス等の不活性ガスを反応液に導入しながら反応することが好ましい。

酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ルイス酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、リン酸、塩化アルミニウム、三塩化チタン、四塩化チタン、二塩化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯体等が挙げられる。塩基または酸の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1~3当量の範囲が挙げられ、好ましくは1~2当量が挙げられる。

好ましい溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、tert-ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が挙げられる。

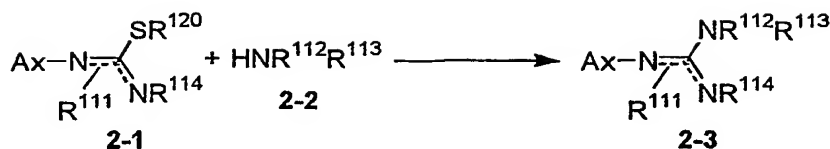
式1-3の化合物において、 $R^{112}$ または $R^{113}$ がNH基の保護基である場合には、所望により脱保護を行うこともできる。

この脱保護は一般的な方法(例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p. 315-362)に従って行うことができる。

NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

また、式1-3で表される化合物中のNH基に対し、所望により、一般的なアミノ基の修飾法(例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations"; VCH Publishers, Inc., p. 397-398, 401-402(1989)、またはT. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p. 315-362(1991))に従い、置換基または保護基を導入することもできる。

[2]



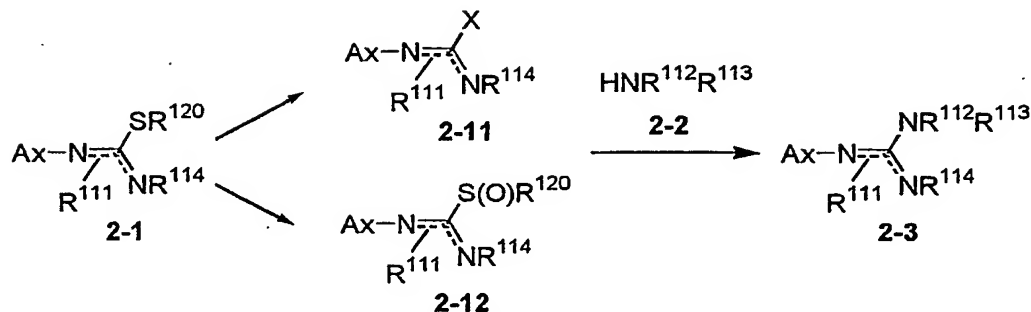
[式中、 $R^{120}$ は低級アルキル基またはアラルキル基を表し、 $R^{111}$ および $R^{114}$ は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $R^{111}$ および $R^{114}$ は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。  
 Ax、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ および2つの破線は前記と同義である。]

式2-1で表される化合物と、公知または公知の方法で製造できるアミン誘導体(2-2)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140℃、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式2-3で表される本発明化合物を製造することができる。

反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、または、反応補助剤無し、が挙げられる。

溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、ア

セトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。



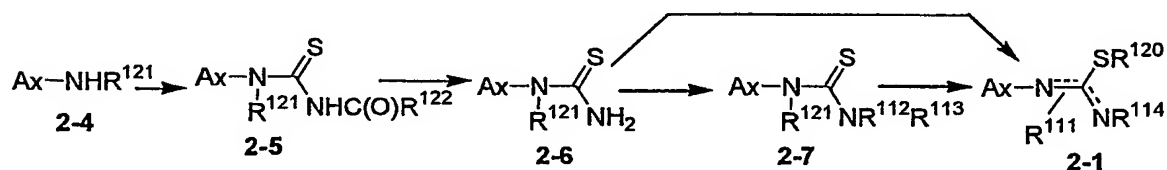
[式中、Xは、塩素原子、臭素原子、よう素原子を表し、Ax、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ 、 $R^{114}$ 、 $R^{120}$ および2つの破線は前記と同義である。]

式2-3で表される化合物は、式2-11または式2-12で示される化合物とアミン誘導体 (2-2) から、上記記載の方法により製造することもできる。

式2-11の化合物は、公知の方法により式2-1で表される化合物から変換できる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類の溶媒中、塩素、塩化スルフリル、臭素、よう素を用いることにより、製造できる。また、式2-12の化合物は、適当な酸化剤、好ましくはm-クロロ過安息香酸を用いることにより製造できる。

式2-3の化合物において、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ または $R^{114}$ がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式2-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

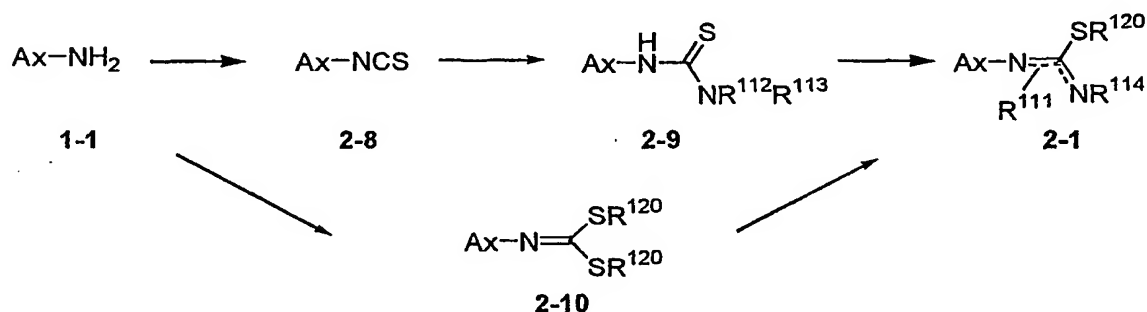


[式中、 $R^{122}$ は低級アルキル基またはアリール基を表し、 $R^{121}$ は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒ

ドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。 $Ax$ 、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ 、 $R^{114}$ 、 $R^{120}$ および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式2-1で表される化合物は以下のようにして製造することができる。すなわち、アミノ基を有する5員複素芳香環化合物(2-4)を原料とし、公知の方法(例えば、特開昭63-152368)に従い、まず、式： $R^{122}C(O)N=C=S$ で表されるアシルイソチオシアネート化合物を作用させ、アシルチオウレイド化合物(2-5)を合成し、これを加水分解してチオウレイド化合物(2-6)を合成する。ここで、所望により、式2-6で表される化合物に対し、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入して式2-7で表される化合物とすることもできる。続いて、式2-6または2-7で表される化合物に対し、公知のS-アルキル化法(例えば、国際特許公開第98/47880号)に従い、 $X-R^{120}$ (Xはハロゲン原子)を作用させて式2-1で表される化合物を製造することができる。

式2-1で表される化合物は、公知の方法に従い、以下に示す方法でも合成することができる。



[式中、 $Ax$ 、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ 、 $R^{114}$ 、 $R^{120}$ および2つの破線は前記と同義である。]

式2-1で表される化合物は、公知の方法に従い、以下に示す方法でも合成することができる。 $Ax-NH_2$ で表される化合物に対し、適当な塩基存在下、チオホスゲンを反応させ、式： $Ax-N=C=S$ で表されるイソシアネート化合物を合成する。所望のアミンを反応させた後、S-アルキル化を行うことで、2-1で表される化合物を

製造できる。

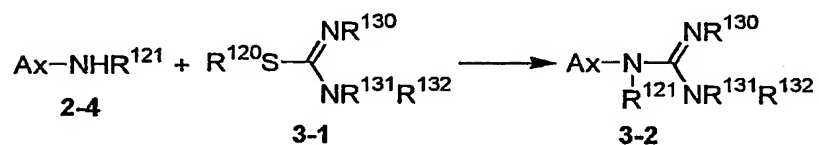
また、式2-10で表される化合物を経由して合成することもできる。

式2-10の化合物は、塩基存在下、二硫化炭素と $X-R^{120}$  ( $X$ はハロゲン原子)を反応させることで製造できる。式2-10の化合物に対し、式 $NHR^{112}R^{113}$ で表されるアミンを反応させることで、式2-1で示される化合物を製造することができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどが挙げられ、溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類； $N,N$ -ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、式2-1で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

[3]



[式中、 $R^{130}$ 、 $R^{131}$ および $R^{132}$ は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、-

$(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$  (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $R^{130}$ 、 $R^{131}$ および $R^{132}$ は、このうちの任意の2つが結合して、窒素原子と共に、置換されていてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。また、



式： $-NR^{131}R^{132}$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ (式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。 $Ax$ 、 $R^{120}$ および $R^{121}$ は前記と同義である。]

式2-4で表される化合物と式3-1で表される化合物とを、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140°Cで反応させることにより、式3-2で表される本発明化合物を製造することができる。

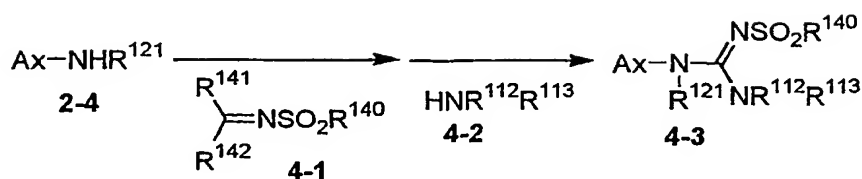
反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ピリジン、または、反応補助剤無し、が挙げられる。

溶媒としては、例えば、水；アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、N,N-ジメチルホルムアミド、アルコール類が挙げられる。

式3-2の化合物において、 $R^{121}$ 、 $R^{130}$ 、 $R^{131}$ または $R^{132}$ がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式3-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

[4]



[式中、 $\text{R}^{140}$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケ  
 ニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアル  
 キル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリ  
 ール基または置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。 $\text{R}^{141}$ 、 $\text{R}^{142}$ は各々独立  
 してハロゲン原子またはメチルチオ基を表す。 $\text{Ax}$ 、 $\text{R}^{112}$ 、 $\text{R}^{113}$ および $\text{R}^{121}$ は前記と  
 同義である。]

不活性溶媒中、反応温度 $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ において、式2-4で表される化合物と、式4-  
 1で表される公知か公知の方法で製造できるメチレンスルホンアミド誘導体(例え  
 ば、Chem. Ber., 99, 2900(1966))とを反応させ、続いて、公知または公知の方  
 法で製造できる式4-2で表されるアミンを加えて反応させることにより、式4-3で  
 表される本発明化合物を製造することができる。

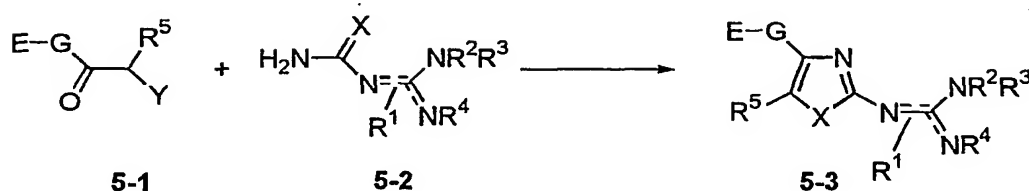
溶媒としては、例えば、アセトニトリル；ジエチルエーテル、tert-ブチルメ  
 チルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、  
 トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、  
 四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶  
 媒等が挙げられ、好ましい溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジエチルエー  
 テル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレ  
 ン、四塩化炭素等が挙げられる。好適な式4-1化合物としては、 $\text{R}^{141}$ および $\text{R}^{142}$ が  
 共に塩素原子である化合物が挙げられる。

式4-3の化合物において、 $\text{R}^{112}$ 、 $\text{R}^{113}$ または $\text{R}^{121}$ がNH基の保護基である場合には、  
 所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。また、所望により、  
 公知の方法(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in  
 Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p. 379-385(1991))  
 に従い、 $-\text{SO}_2\text{R}^{140}$ で表される基の脱離を行うこともできる。

また、式4-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一

一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

[5]



5

[式中、Yは塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアルキルまたはアリールスルホニルオキシ基のような脱離基を表し、Xは、S、O、NR<sup>5</sup>を表す。E、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、前記と同義である。]

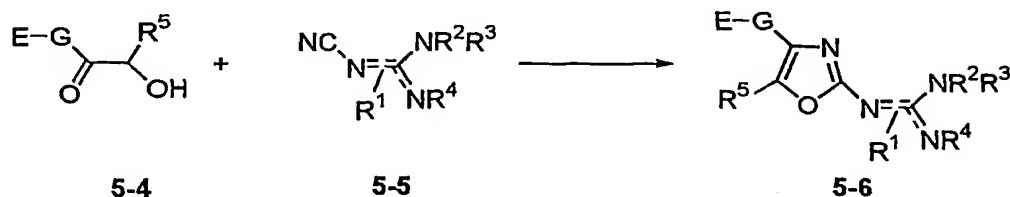
10

式5-1の化合物と式5-2で表されるグアニル誘導体を、不活性溶媒中、反応温度で室温から使用する溶媒の沸点までの適当な温度で反応させることにより式5-3で表される本発明化合物を製造することができる。

溶媒としては、例えばアセトンや水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒およびそれらの混合溶媒が挙げられる。より好ましくは、

15

式5-3において、XがOで表される本発明の化合物は、以下に示す方法でも製造できる。



20

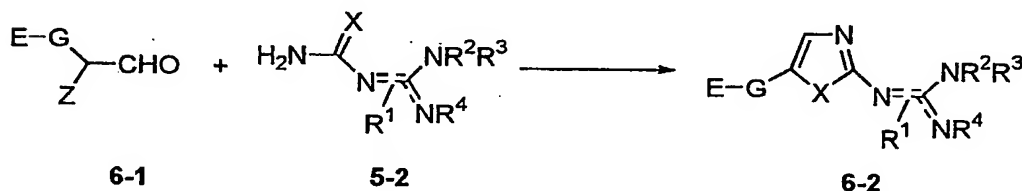
[式中、E、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、前記と同義である。]

式5-4で表される化合物と、式5-5で表されるシアノグアニジン誘導体とを酸、

または塩基の存在下、不活性溶媒中、室温から使用する溶媒の沸点までの適当な温度で反応させることにより、式5-6で表される本発明化合物を製造することができる。

酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、ルイス酸などが挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸などが挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられる。好ましい溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、または塩化メチレン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒およびそれらの混合溶媒が挙げられる。

[6]

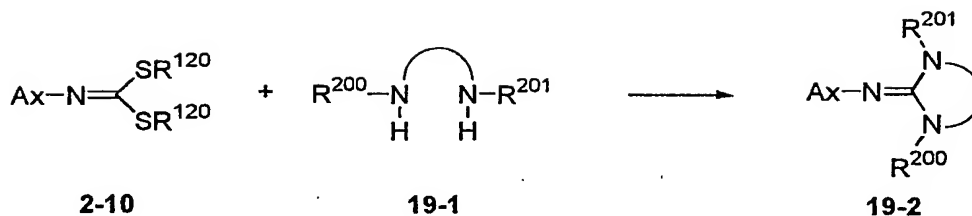


[式中、Zは塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子を表す。E、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびXは、前記と同義である。]

式6-1の化合物と式5-2で表されるグアニル誘導体を、不活性溶媒中、室温から使用する溶媒の沸点までの適当な温度で反応させることにより式6-2で表される本発明化合物を製造することができる。

溶媒としては、例えばアセトンや水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒およびそれらの混合溶媒が挙げられる。より好ましくは、アセトン、水、アルコール系溶媒が挙げられる。

[7]



[式中、Ax、および $\text{R}^{120}$ は前記と同義である。 $\text{R}^{200}$ および $\text{R}^{201}$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SOR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ 、または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ （式中、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は前記と同義である。）を表す。]

式2-10で表される化合物と、それ自体公知か公知の方法で製造できるジアミン誘導体(式19-1)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度 $0\sim 140^\circ\text{C}$ 、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式19-2で表される本発明化合物を製造することができる。

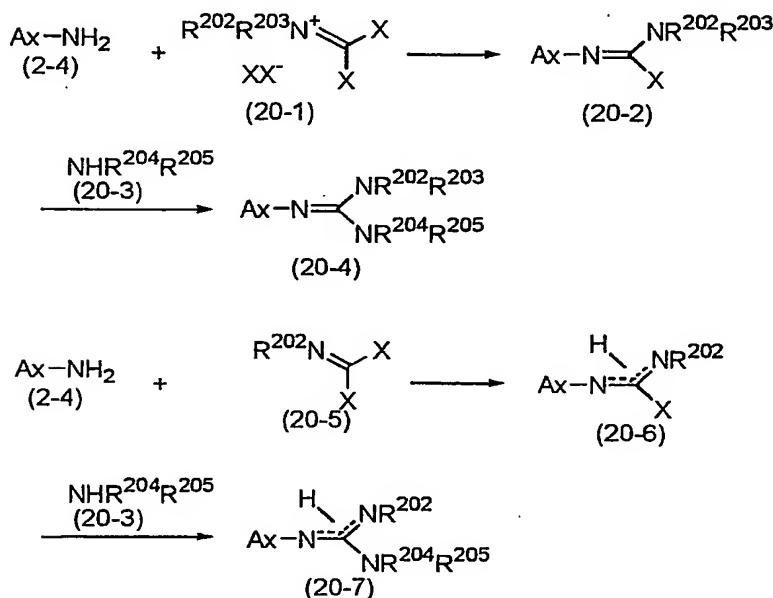
反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。

式19-2で表される化合物において、 $\text{R}^{200}$ または $\text{R}^{201}$ がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式19-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

[8]

5



[式中、 $\text{R}^{202}$ 、 $\text{R}^{203}$ 、 $\text{R}^{204}$ 、 $\text{R}^{205}$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ (式中、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は前記と同義である。)]を表す。また、 $\text{R}^{202}$ および $\text{R}^{203}$ 、 $\text{R}^{204}$ および $\text{R}^{205}$ は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-\text{NR}^{202}\text{R}^{203}$ 、 $-\text{NR}^{204}\text{R}^{205}$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ (式中、 $\text{R}^{43}$ および $\text{R}^{44}$ は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。Xはハロゲン原子を表す。XX<sup>-</sup>はイミニウムカチオンのカウンターアニオンを表す。Axおよび破線は前記と同義である。]

式2-4で表される化合物と、それ自体公知か公知の方法で製造できる、ジハロゲノメチレンイミニウム誘導体(20-1)もしくはジハロゲノメチレンイミン誘導体

(20-5)とを、塩基の存在下、不活性溶媒中または無溶媒で、反応温度-78～130℃、好ましくは0～50℃で反応させ、それぞれ式20-2、式20-6で表される中間体化合物に転化せしめた後、式20-3の化合物を加えて反応させることにより、それぞれ式20-4、20-7で表される本発明化合物を製造することができる。

5       ジハロゲノメチレンイミニウム誘導体(20-1)もしくはジハロゲノメチレンイミン誘導体(20-5)の使用量としては、例えば式2-4の化合物に対して1～20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0～1.2当量が挙げられる。1-4の化合物の使用量としては、例えば式2-4の化合物に対して1～20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0～1.2当量が挙げられる。

10       塩基としては、反応に悪影響を与えないものなら何でも良いが、例えばトリエチルアミン等の第3アミンが挙げられる。塩基の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1～20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0～1.2当量が挙げられる。

15       好ましい溶媒としては、反応に悪影響を与えないものなら何でも良いが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が挙げられる。また無水条件下が好ましい。

20       式20-4、20-7の化合物において、 $R^{202}$ 、 $R^{203}$ 、 $R^{204}$ または $R^{205}$ がNH基の保護基である場合には、所望により脱保護を行うこともできる。この脱保護は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

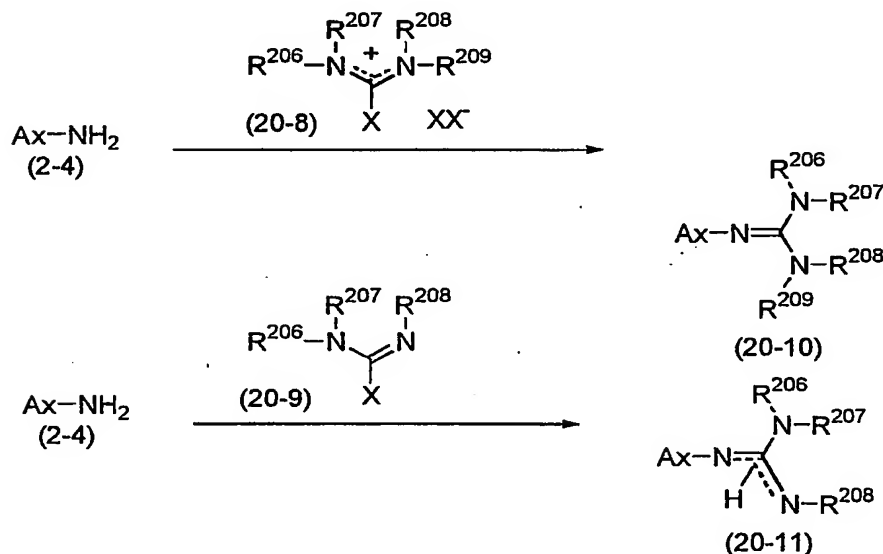
25       NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンズルホニル等が挙げられる。

      また、式20-4、20-7で表される化合物中のNH基に対し、所望により、一般的なアミノ基の修飾法(例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic

Transformations", VCH Publishers, Inc., p. 397-398, 401-402 (1989)、または T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p. 315-362 (1991))に従い、置換基または保護基を導入することもできる。

- 5 ジハロゲノメチレンイミニウム誘導体(20-1) もしくはジハロゲノメチレンイミン誘導体(20-5)は公知のものを用いることができ、もしくは Angew. Chem. internat. Edit. 12, 1973, 806. 等に記載されている公知の方法により製造することもできる。

[9]



10

[式中、R<sup>206</sup>、R<sup>207</sup>、R<sup>208</sup>およびR<sup>209</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、-R<sup>8</sup>、-OR<sup>8</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-SO-R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>、-(CO)SR<sup>10</sup>、-(CS)OR<sup>10</sup>または-CS<sub>2</sub>R<sup>10</sup>(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同義である。)を表す。また、R<sup>206</sup>およびR<sup>207</sup>、R<sup>206</sup>およびR<sup>209</sup>、またはR<sup>208</sup>およびR<sup>209</sup>は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。また、式：-NR<sup>206</sup>R<sup>207</sup>、-NR<sup>208</sup>R<sup>209</sup>は、式：-N=C(NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>)NH<sub>2</sub>または-NHC(NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>)=NH(式中、R<sup>43</sup>およびR<sup>44</sup>は前記と同義である。)で表される基を表して

15

20



もよい。Ax、X、XX-、および破線は、前記と同義である。]

式2-4で表される化合物と、それ自体公知か公知の方法で製造できる、ハロゲノホルムアミジニウム誘導体(20-8) もしくはハロゲノホルムアミジン誘導体(20-9)とを、塩基の存在下、不活性溶媒中または無溶媒で、反応温度-20~130℃  
5 で反応させることにより、それぞれ式20-10、20-11で表される本発明化合物を製造することができる。

ハロゲノホルムアミジニウム誘導体(20-8) もしくはハロゲノホルムアミジン誘導体(20-9)の使用量としては、例えば式2-4の化合物に対して1~20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0~1.2当量が挙げられる。

10 塩基としては、反応に悪影響を与えないものなら何でも良いが、例えばトリエチルアミン等の第3アミンが挙げられる。塩基の使用量としては、例えば式20-4の化合物に対して1~20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0~1.2当量が挙げられる。

15 好ましい溶媒としては、反応に悪影響を与えないものなら何でも良いが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が挙げられる。また無水条件下が好ましい。

式20-10、20-11の化合物において、R<sup>206</sup>、R<sup>207</sup>、R<sup>208</sup>またはR<sup>209</sup>がNH基の保護基である場合には、所望により脱保護を行うこともできる。この脱保護は一般的な方法(例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic  
20 Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p. 315-362)に従って行うことができる。

NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メ  
25 タンスルホニル等が挙げられる。

また、式20-10、20-11で表される化合物中のNH基に対し、所望により、一般的なアミノ基の修飾法(例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic

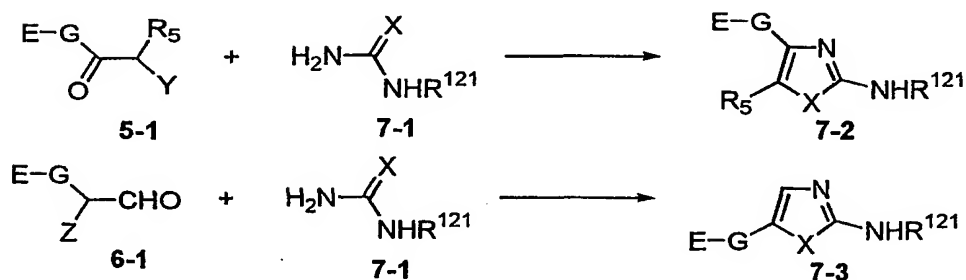
Transformations”, VCH Publishers, Inc., p. 397-398, 401-402 (1989)、または T.W. Greene and P.G.M. Wuts, ”Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p. 315-362 (1991))に従い、置換基または保護基を導入することもできる。

5        ハロゲノホルムアミジニウム誘導体(20-8) もしくはハロゲノホルムアミジン誘導体(20-9)は公知のものを用いることができ、もしくは、Synthesis, 2000, p255、Synth. Commun., 28, p1223, (1998)、Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges., 300, p766, (1967)などに記載されている公知の方法により製造することもできる。

10        上記製法における式1-1、式2-4、式5-1、式5-2、式5-4、式5-5、式6-1で表される原料化合物はそれ自体公知化合物であるか、もしくは公知の方法により製造できる化合物であり、例えば、下記の方法により製造することができる。

式1-1および式2-4で表される化合物は、例えば、下記の方法によって製造することができる。

15

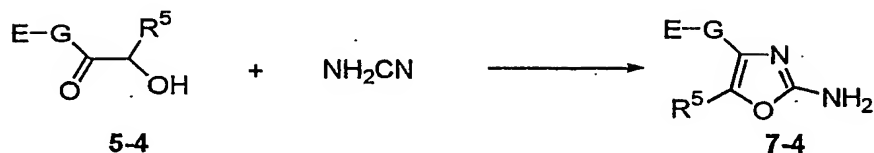


[式中、E、G、R<sup>121</sup>、X、YおよびZは、前記と同義である。]

20        本発明化合物の前駆体である式1-1または式2-4で表される化合物は、公知の方法に従い、式5-1または式6-1の化合物と式7-1の化合物を、不活性溶媒中、室温から100℃で反応させることにより製造することができる。好ましい溶媒としては、例えばアセトンや水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒およびそれらの混合溶媒が挙げられる。

25        式7-4で表される2-アミノオキサゾール誘導体は、以下に示す公知の方法（例

えば、特開昭63-152368)によっても製造することができる。

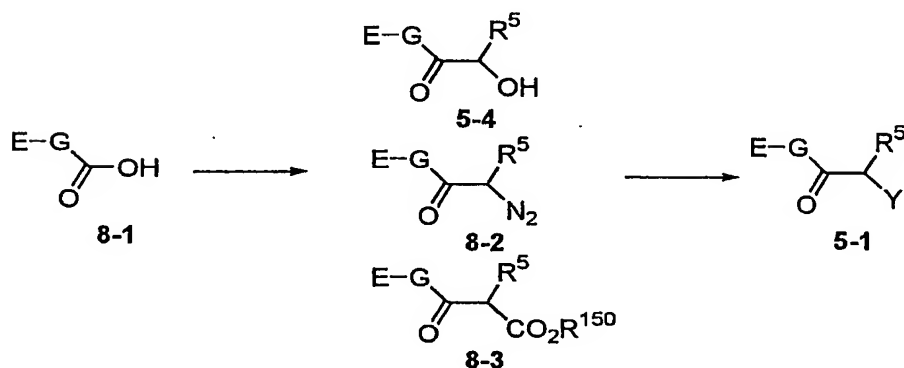


[式中、E, GおよびR<sup>5</sup>は前記と同義である。]

- 5      式5-4のヒドロキシケトンとシアナミドを塩基の存在下、不活性溶媒中で室温から使用する溶媒の沸点の温度までの適当な温度で反応させることにより、式7-4の化合物を製造することができる。

10      塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられる。好適な溶媒としては、水、あるいはメタノール、エタノールなどのアルコール系の溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系の溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。

式5-1および式5-4で表される化合物は、例えば、下記の方法により製造することができる。



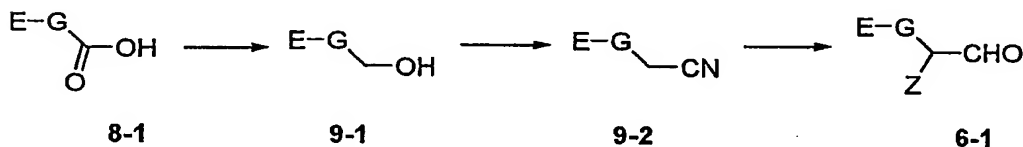
15      [式中、R<sup>150</sup>は、低級アルキル基を表す。E、G、R<sup>5</sup>およびYは前記と同義である。]

20      式5-4で表される化合物は、公知の方法（例えば、A. Wissner, J. Org. Chem., 44, 4617(1979)）に従い、式8-1のカルボン酸を酸クロライドに変換後、トリス（トリメチルシリルオキシ）エチレンと反応させることによって得られる。式5-4の化合物は、公知の方法により、式5-1に示した化合物に変換することができる。

例えば、式5-4の化合物を四塩化炭素中でトリフェニルフォスフィンを混ぜることにより、水酸基が塩素原子に置換した化合物を得ることができる（例えばJ. B. Lee et al., *Tetrahedron*, 23, 2789(1967)）。

また、式8-1のカルボン酸の酸クロライドに対し、ジアゾメタンを反応させることにより式8-2で示される化合物を合成できる。また式8-2の化合物は、塩化水素ガス、あるいは塩酸—ジオキサン溶液を作用させることで、Yが塩素原子である式5-1の化合物を合成することができる。同様に、式5-1の化合物は、公知の方法（例えば、Y. Oikawa, *J. Org. Chem*, 43, 2087(1978)）により、式8-1のカルボン酸の酸クロライドにメルドラム酸、低級アルコールを反応させ、式8-3の化合物を得た後、ハロゲン化と脱炭酸を行うことによっても、製造することができる。式8-1のカルボン酸は、市販されているか、それ自体公知化合物、または公知の方法に従って製造することができる（例えば、米国特許第3793457号、*Eur. J. Med. Chem.*, 9, 381(1974)）。

式6-1で表される化合物は、下記の方法により製造できる。

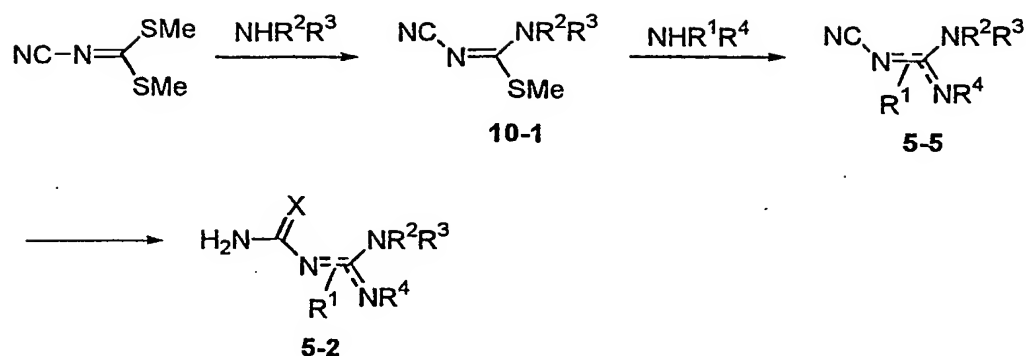


[式中、E、GおよびZは、前記と同義である。]

式8-1の化合物を還元して得られるアルコール体（9-1）を、ハロゲン化、シアノ化を行い、式9-2で表される化合物を合成する。さらに式9-2で表される化合物のニトリル基をジイソブチルアルミニウムハイドライドなどを用いてアルデヒドに還元後、臭素などを用いてハロゲン化することにより、式6-1の化合物を製造できる。

式5-2および式5-5で表される化合物は、下記の方法により製造することができる。

47



[式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、前記と同義である。]

式5-2および式5-5の化合物は、上図に従って製造することができる。公知の方法（例えば、C. G. McCarty et al, J. Org. Chem., 35, 2067(1970)）に従い、市販のジメチルシアノジチオイミドカーボネートを出発原料とし、不活性溶媒中、室温から使用する溶媒の沸点までの適当な温度で、式：NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>で表されるアミンと反応させることにより、式9-1に示す化合物を得ることができる。

溶媒として、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、アセトニトリル、DMFなどが挙げられるが、好適にはエタノールなどが挙げられる。式9-2の化合物は、不活性溶媒中、式：NHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>で表されるアミンと0℃から50℃で反応させることにより、式5-5で表されるシアノグアニジン誘導体を合成できる。必要ならば、反応補助剤として塩基や金属塩を加える。

溶媒として、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、アセトニトリル、DMFなどが挙げられるが、好適にはDMF、メタノールなどが挙げられる。

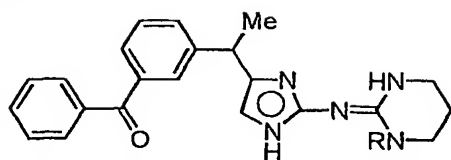
好ましい塩基として、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンなどが挙げられる。金属塩としては、硝酸銀が特に好ましいが、塩化水銀なども挙げられる。

式5-2の化合物は公知の方法により製造できる。例えば、グアニルチオウレア誘導体は、公知の方法（例えば、Org. Synth. Coll. IV, 502）に従って、式5-5のシアノグアニジン誘導体と硫化水素を反応させることで製造することができる。

本発明に包含される化合物の具体例としては、以下に示す化合物が挙げられる。ただし、これらの化合物は、例示のためのものであって、本発明はこれらのみに限定されるものではない。具体例において、使用する略号の意味は以下の通りで

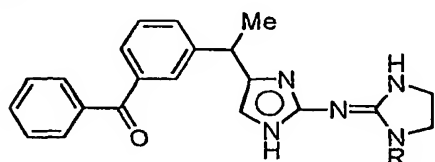


例5



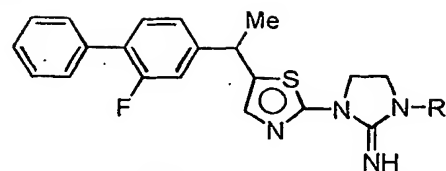
No.	—R
5-01	—H
5-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
5-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
5-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
5-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
5-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例6



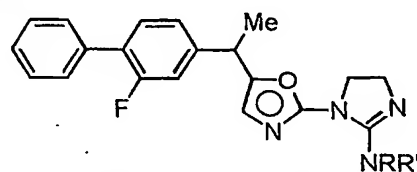
No.	—R
6-01	—H
6-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
6-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
6-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
6-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
6-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例7



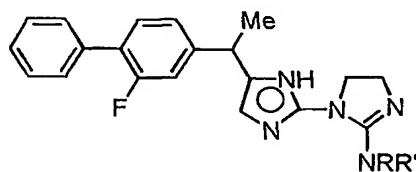
No.	—R
7-01	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
7-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例8



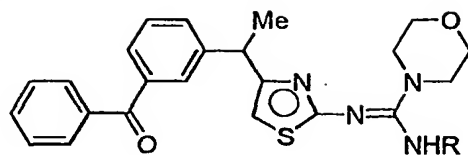
No.	—NRR'
8-01	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
8-02	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例9



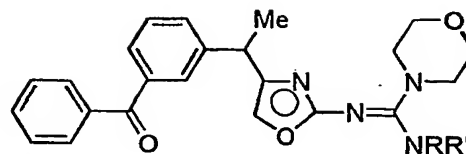
No.	—NRR'
9-01	—N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O
9-02	—N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NMe

例 10



No.	—NHR
10-01	
10-02	
10-03	
10-04	
10-05	—NH—SO <sub>2</sub> Me
10-06	
10-07	
10-08	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
10-09	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
10-10	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

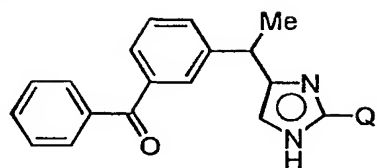
例 11



No.	—NRR'
11-01	
11-02	
11-03	
11-04	
11-05	—NMe—SO <sub>2</sub> Me
11-06	
11-07	
11-08	—NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
11-09	—NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
11-10	—NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

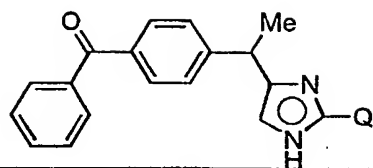


## 例12

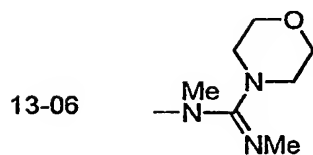
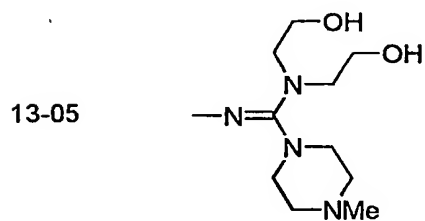
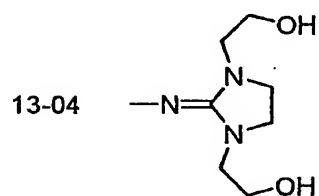
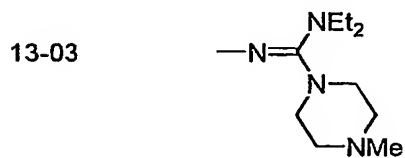
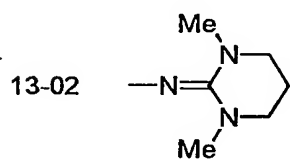
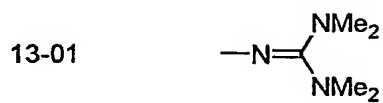


No.	—Q	No.	—Q
12-01		12-08	
12-02		12-09	
12-03		12-10	
12-04		12-11	
12-05			
12-06			
12-07			
12-08			

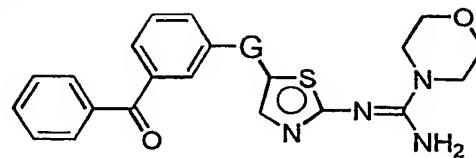
例13



No.	—Q—
-----	-----



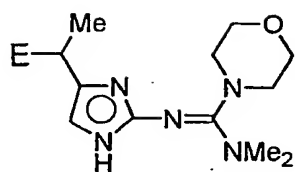
例14



No.	—G—
-----	-----

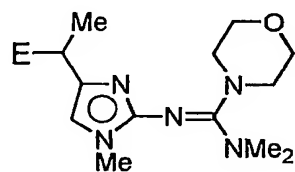


例15



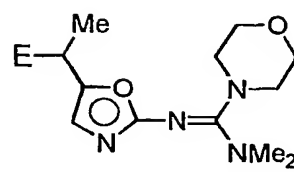
No.	E—
15-01	Ph—
15-02	
15-03	Ph—
15-04	
15-05	Ph—

例16



No.	E—
16-01	PhO—
16-02	
16-03	
16-04	PhSO <sub>2</sub> —

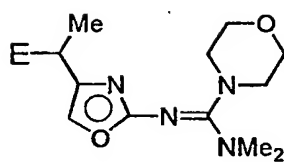
例17



No.	E—
17-01	
17-02	
17-03	
17-04	
17-05	
17-06	
17-07	
17-08	

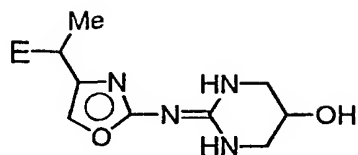
54

例18



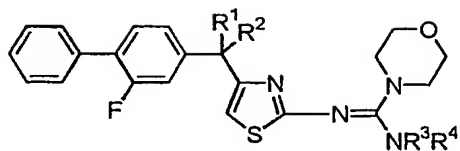
No.	E—	No.	E—
18-01		18-07	
18-02		18-08	
18-03		18-09	
18-04		18-10	
18-05		18-11	
18-06		18-12	

例19



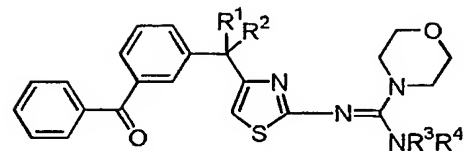
No.	E—	No.	E—
19-01		19-07	
19-02		19-08	
19-03		19-09	
19-04		19-10	
19-05		19-11	
19-06		19-12	

例20



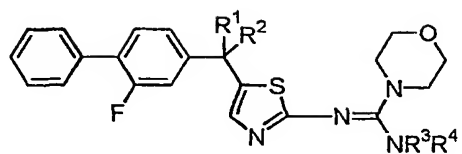
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
20-01	H	H	H	H
20-02	H	H	H	Me
20-03	H	H	Me	Me
20-04	H	Me	H	H
20-05	H	Me	H	Me
20-06	H	Me	Me	Me
20-07	Me	Me	H	H
20-08	Me	Me	H	Me
20-09	Me	Me	Me	Me

例21



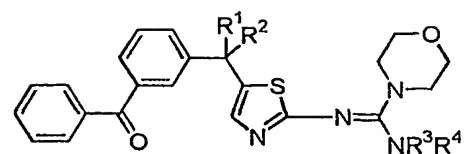
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
21-01	H	H	H	H
21-02	H	H	H	Me
21-03	H	H	Me	Me
21-04	H	Me	H	H
21-05	H	Me	H	Me
21-06	H	Me	Me	Me
21-07	Me	Me	H	H
21-08	Me	Me	H	Me
21-09	Me	Me	Me	Me

### 例22



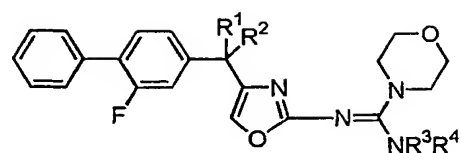
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
22-01	H	H	H	H
22-02	H	H	H	Me
22-03	H	H	Me	Me
22-04	H	Me	H	H
22-05	H	Me	H	Me
22-06	H	Me	Me	Me
22-07	Me	Me	H	H
22-08	Me	Me	H	Me
22-09	Me	Me	Me	Me

### 例23



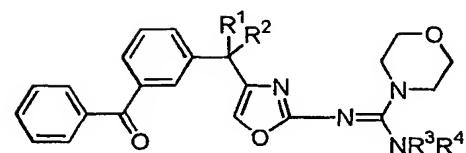
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
23-01	H	H	H	H
23-02	H	H	H	Me
23-03	H	H	Me	Me
23-04	H	Me	H	H
23-05	H	Me	H	Me
23-06	H	Me	Me	Me
23-07	Me	Me	H	H
23-08	Me	Me	H	Me
23-09	Me	Me	Me	Me

例24



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
24-01	H	H	H	H
24-02	H	H	H	Me
24-03	H	H	Me	Me
24-04	H	Me	H	H
24-05	H	Me	H	Me
24-06	H	Me	Me	Me
24-07	Me	Me	H	H
24-08	Me	Me	H	Me
24-09	Me	Me	Me	Me

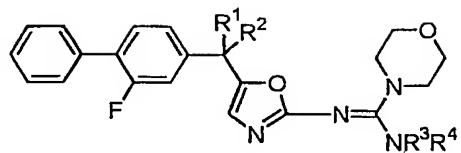
例25



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
25-01	H	H	H	H
25-02	H	H	H	Me
25-03	H	H	Me	Me
25-04	H	Me	H	H
25-05	H	Me	H	Me
25-06	H	Me	Me	Me
25-07	Me	Me	H	H
25-08	Me	Me	H	Me
25-09	Me	Me	Me	Me

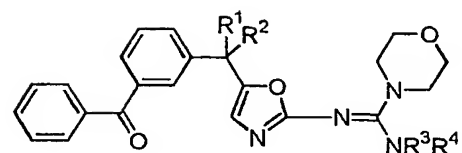


例26



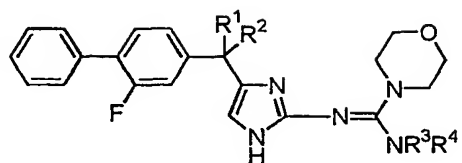
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
26-01	H	H	H	H
26-02	H	H	H	Me
26-03	H	H	Me	Me
26-04	H	Me	H	H
26-05	H	Me	H	Me
26-06	H	Me	Me	Me
26-07	Me	Me	H	H
26-08	Me	Me	H	Me
26-09	Me	Me	Me	Me

例27



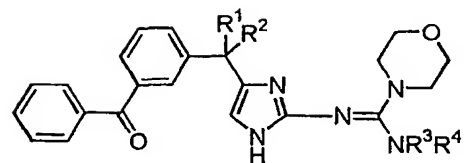
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
27-01	H	H	H	H
27-02	H	H	H	Me
27-03	H	H	Me	Me
27-04	H	Me	H	H
27-05	H	Me	H	Me
27-06	H	Me	Me	Me
27-07	Me	Me	H	H
27-08	Me	Me	H	Me
27-09	Me	Me	Me	Me

例28



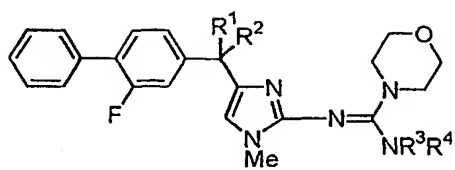
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
28-01	H	H	H	H
28-02	H	H	H	Me
28-03	H	H	Me	Me
28-04	H	Me	H	H
28-05	H	Me	H	Me
28-06	H	Me	Me	Me
28-07	Me	Me	H	H
28-08	Me	Me	H	Me
28-09	Me	Me	Me	Me

例29



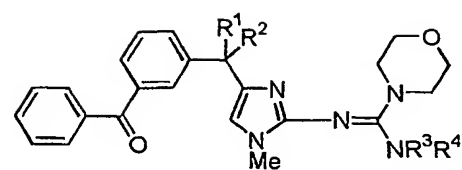
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
29-01	H	H	H	H
29-02	H	H	H	Me
29-03	H	H	Me	Me
29-04	H	Me	H	H
29-05	H	Me	H	Me
29-06	H	Me	Me	Me
29-07	Me	Me	H	H
29-08	Me	Me	H	Me
29-09	Me	Me	Me	Me

例30



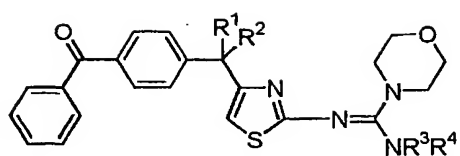
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
30-01	H	H	H	H
30-02	H	H	H	Me
30-03	H	H	Me	Me
30-04	H	Me	H	H
30-05	H	Me	H	Me
30-06	H	Me	Me	Me
30-07	Me	Me	H	H
30-08	Me	Me	H	Me
30-09	Me	Me	Me	Me

例31



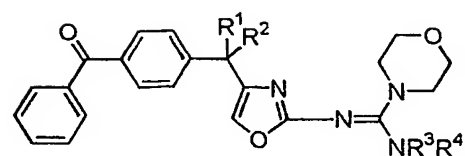
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
31-01	H	H	H	H
31-02	H	H	H	Me
31-03	H	H	Me	Me
31-04	H	Me	H	H
31-05	H	Me	H	Me
31-06	H	Me	Me	Me
31-07	Me	Me	H	H
31-08	Me	Me	H	Me
31-09	Me	Me	Me	Me

例32



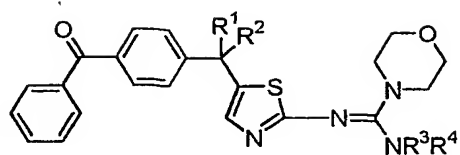
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
32-01	H	H	H	H
32-02	H	H	H	Me
32-03	H	H	Me	Me
32-04	H	Me	H	H
32-05	H	Me	H	Me
32-06	H	Me	Me	Me
32-07	Me	Me	H	H
32-08	Me	Me	H	Me
32-09	Me	Me	Me	Me

例33



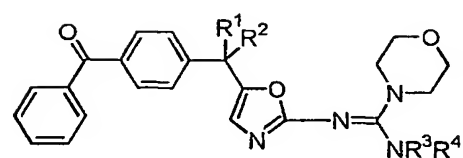
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
33-01	H	H	H	H
33-02	H	H	H	Me
33-03	H	H	Me	Me
33-04	H	Me	H	H
33-05	H	Me	H	Me
33-06	H	Me	Me	Me
33-07	Me	Me	H	H
33-08	Me	Me	H	Me
33-09	Me	Me	Me	Me

例34



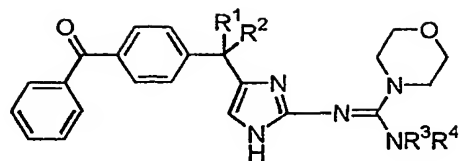
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
34-01	H	H	H	H
34-02	H	H	H	Me
34-03	H	H	Me	Me
34-04	H	Me	H	H
34-05	H	Me	H	Me
34-06	H	Me	Me	Me
34-07	Me	Me	H	H
34-08	Me	Me	H	Me
34-09	Me	Me	Me	Me

例35



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
35-01	H	H	H	H
35-02	H	H	H	Me
35-03	H	H	Me	Me
35-04	H	Me	H	H
35-05	H	Me	H	Me
35-06	H	Me	Me	Me
35-07	Me	Me	H	H
35-08	Me	Me	H	Me
35-09	Me	Me	Me	Me

例36

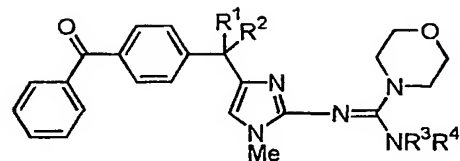


---

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
36-01	H	H	H	H
36-02	H	H	H	Me
36-03	H	H	Me	Me
36-04	H	Me	H	H
36-05	H	Me	H	Me
36-06	H	Me	Me	Me
36-07	Me	Me	H	H
36-08	Me	Me	H	Me
36-09	Me	Me	Me	Me

---

例37

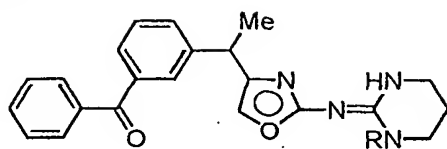



---

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
37-01	H	H	H	H
37-02	H	H	H	Me
37-03	H	H	Me	Me
37-04	H	Me	H	H
37-05	H	Me	H	Me
37-06	H	Me	Me	Me
37-07	Me	Me	H	H
37-08	Me	Me	H	Me
37-09	Me	Me	Me	Me

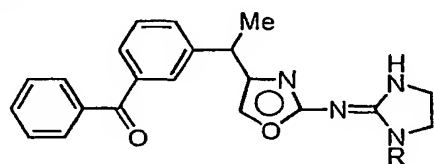
---


例38



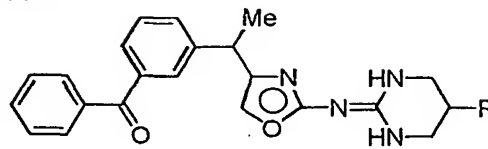
No.	—R
38-01	—H
38-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
38-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>1</sub> 
38-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
38-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
38-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
38-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例39



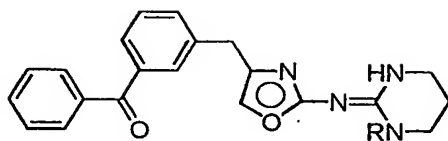
No.	—R
39-01	—H
39-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
39-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>1</sub> 
39-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
39-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
39-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
39-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>


例40



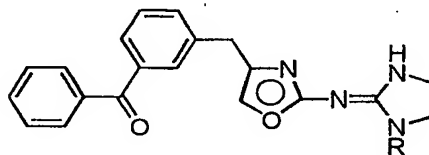
No.	—R
40-01	—OH
40-02	—NH <sub>2</sub>
40-03	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
40-04	—CO <sub>2</sub> H
40-05	—NHSO <sub>2</sub> Me
40-06	—OMe
40-07	=O


例41



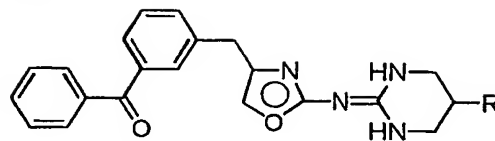
No.	—R
41-01	—H
41-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
41-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>1</sub> 
41-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
41-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
41-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
41-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例42



No.	—R
42-01	—H
42-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
42-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>1</sub> 
42-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
42-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
42-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
42-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

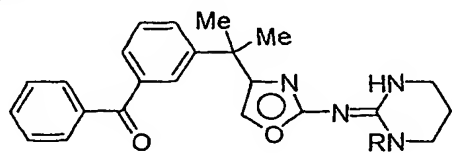
例43



No.	—R
43-01	—OH
43-02	—NH <sub>2</sub>
43-03	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
43-04	—CO <sub>2</sub> H
43-05	—NHSO <sub>2</sub> Me
43-06	—OMe
43-07	=O

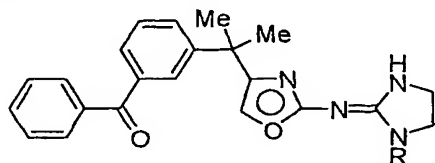


例44



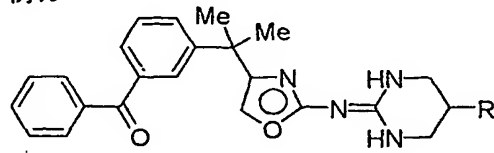
No.	—R
44-01	—H
44-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
44-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
44-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
44-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
44-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
44-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例45



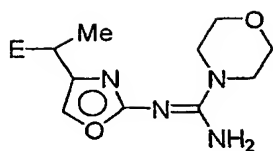
No.	—R
45-01	—H
45-02	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
45-03	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
45-04	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
45-05	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
45-06	—CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
45-07	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例46



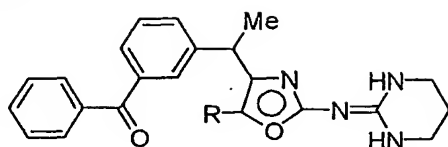
No.	—R
46-01	—OH
46-02	—NH <sub>2</sub>
46-03	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
46-04	—CO <sub>2</sub> H
46-05	—NHSO <sub>2</sub> Me
46-06	—OMe
46-07	≡O

例47



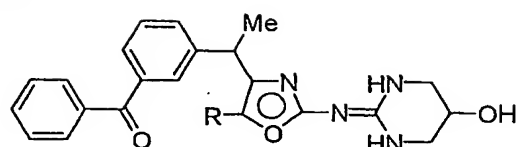
No.	E—	No.	E—
47-01		47-04	
47-02		47-05	
47-03		47-06	

例48



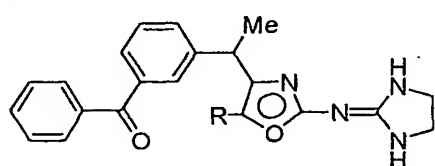
No.	—R
51-01	—Me
51-02	—CO <sub>2</sub> H
51-03	—CO <sub>2</sub> Me
51-04	—CONH <sub>2</sub>
51-05	—CONMe <sub>2</sub>

例50



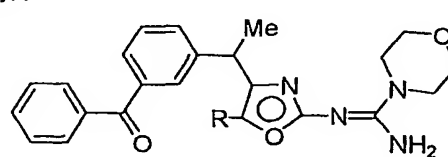
No.	—R
53-01	—Me
53-02	—CO <sub>2</sub> H
53-03	—CO <sub>2</sub> Me
53-04	—CONH <sub>2</sub>
53-05	—CONMe <sub>2</sub>

例49



No.	—R
52-01	—Me
52-02	—CO <sub>2</sub> H
52-03	—CO <sub>2</sub> Me
52-04	—CONH <sub>2</sub>
52-05	—CONMe <sub>2</sub>

例51



No.	—R
54-01	—Me
54-02	—CO <sub>2</sub> H
54-03	—CO <sub>2</sub> Me
54-04	—CONH <sub>2</sub>
54-05	—CONMe <sub>2</sub>

### 実施例

以下に実施例および参考例により本発明を説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。

実施例等において、使用する略号の意味は以下の通りである。

and/or : かつ／または

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Bu-t : tert-ブチル

5 t-BuOH : tert-ブタノール

t-BuOK : カリウムtert-ブトキシド

Boc2O : ジ-tert-ブチルジカルボナート

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO : N,N-ジメチルスルホキシド

10 EDC : 1,2-ジクロロエタン

Me : メチル

TFA : トリフルオロ酢酸

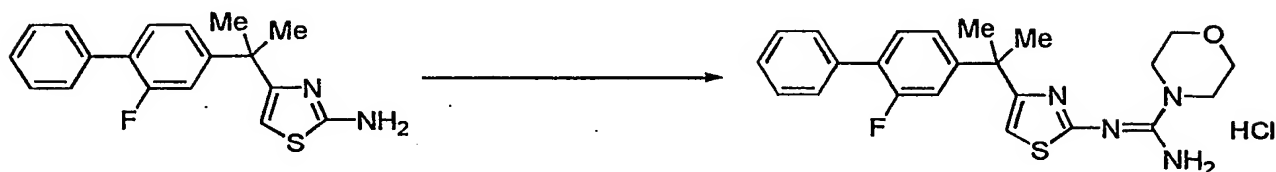
THF : テトラヒドロフラン

Ts : p-トルエンスルホニル

15

### 実施例 1

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-メチルエチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



20

60%-水素化ナトリウム (0.51g) のTHF (30ml) 懸濁液に、参考例3で得た化合物 (2.0g) のTHF (30ml) 溶液を加えた。1時間後、N-シアノモルホリン (0.98ml) を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物2.3g)を得た。これを1,4-ジオキサン (20ml) に溶かした後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液で処理して目的物 (2.3g) を得た。

25

融点: 217 - 220°C (分解)

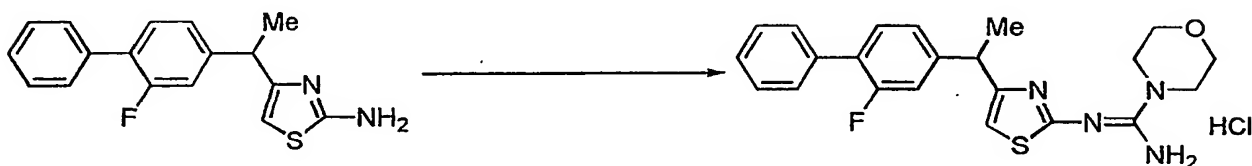
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65 (s, 6H), 3.72-3.80 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.30-7.52 (m, 6H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3213, 3074, 2971, 1664, 1618, 1552, 1484, 1206, 1115, 774, 701

元素分析 (%): 計算値: C, 59.92; H, 5.68; N, 12.15; Cl, 7.69, 実測値: C, 59.64; H, 5.71; N, 12.06; Cl, 7.73

## 実施例 2

10 N'-{4-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



15 60%-水素化ナトリウム (0.17g) のTHF (7ml) 懸濁液に、参考例4で得た化合物 (0.64g) のTHF (14ml) 溶液を加えた。1時間後、N-シアノモルホリン (0.33ml) を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物 (0.9g) を得た。これを1,4-ジオキサン (10ml) に溶かした後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液で

20 処理して、目的物 (0.4g) を得た。

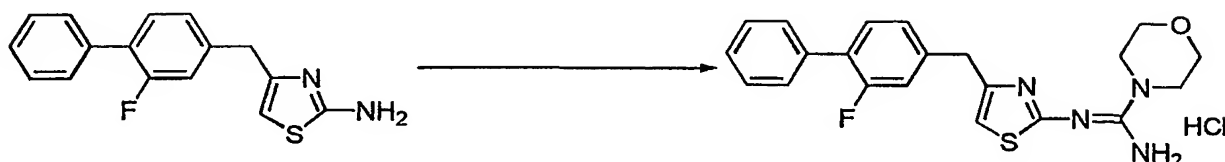
融点: 172 - 175°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.74-3.82 (4H, m), 3.83-3.91 (m, 4H), 4.14 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (s, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 7.31-7.53 (m, 6H)

25 IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3191, 3096, 2966, 1661, 1619, 1550, 1484, 1451, 1416, 1281, 1204, 1166, 1118, 1062, 991, 914, 872, 774, 728, 697, 663

## 実施例 3

N'-{4-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



参考例6で得た化合物を用い、実施例1と同様の操作により目的物を得た。

融点: 200 - 203°C (分解)

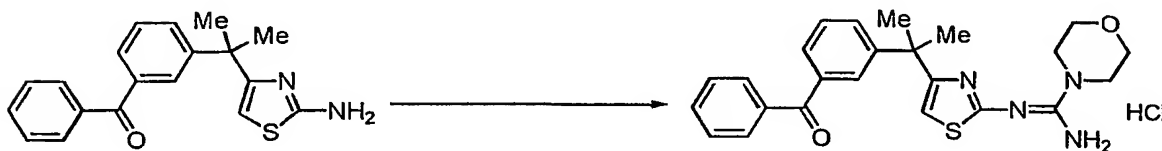
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.76-3.82 (m, 4H), 3.86-3.94 (m, 4H),  
3.96 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.33-7.52 (m, 6H)

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3436, 3190, 3101, 2962, 1664, 1621, 1552, 1483, 1120, 699

元素分析 (%): 計算値: C, 58.26; H, 5.12; N, 12.94; Cl, 8.19, 実測値: C, 58.14; H, 5.17; N, 12.90; Cl, 8.40

## 実施例 4

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)-1-メチルエチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



参考例10で得た化合物を用い、実施例1と同様の操作により目的物を得た。

融点: 95 - 99°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (s, 6H), 3.75-3.87 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 7.32-7.62 (m, 6H), 7.75-7.79 (m, 3H)

IR(KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 3062, 2972, 1655, 1619, 1549, 1484, 1447, 1281, 1205, 1117, 706

元素分析(%): 計算値: C, 61.20; H, 5.78; N, 11.89; Cl, 7.53, 実測値: C, 60.79; H, 5.85; N, 11.85; Cl, 7.63

5

### 実施例5

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

10



参考例11で得た化合物を用い、実施例1と同様の操作により目的物を得た。

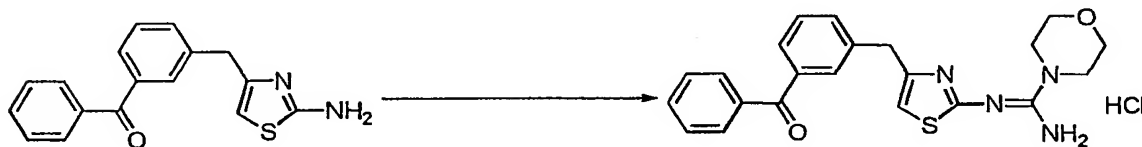
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.66(d, 3H, J=7.2Hz), 3.75-3.90(m, 8H), 4.20(q, 1H, J=7.2Hz), 6.61(s, 1H), 7.35-7.63(m, 6H), 7.43-7.79(m, 3H)

15

### 実施例6

N'-[4-(3-ベンゾイルベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

20



参考例14で得た化合物を用い、実施例1と同様の操作により目的物を得た。

融点: 167 - 168°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.75-3.82(m, 4H), 3.85-3.92(m, 4H), 4.01(s, 2H), 6.49(s, 1H), 7.36-7.49(m, 4H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.68(m,

25

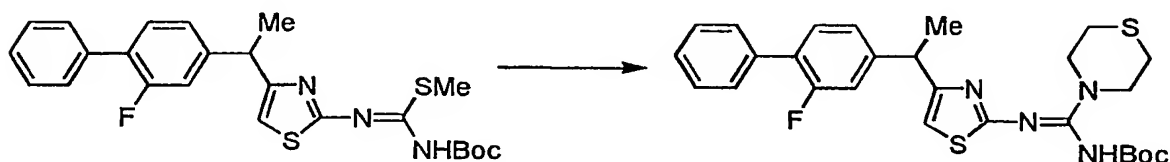
1H), 7.75-7.80 (m, 2H)

IR(KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 3188, 3079, 2866, 1656, 1618, 1554, 1484, 1447, 1318, 1281, 1205, 1118, 718

元素分析(%): 計算値: C, 59.65; H, 5.23; N, 12.65; Cl, 8.00, 実測値: C, 59.39; H, 5.30; N, 12.56; Cl, 7.76

### 実施例 7

tert-ブチル (Z)-({4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}イミノ)(4-チオモルホリニル)メチルカーバメート



参考例16で得た化合物(8.18g)にアセトニトリル(40ml)、THF(40ml)、およびチオモルホリン(4.46g)を加えて室温で28日攪拌し、減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=50/1~25/1)で精製し、目的物(5.25g)を得た。

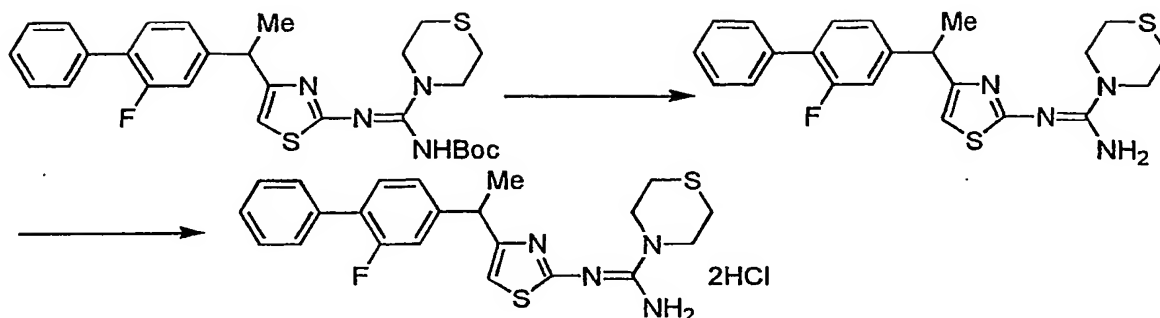
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.45(s, 9H), 1.67(d, 3H, J=7.1Hz), 2.71-2.74(m, 4H), 3.81-3.84(m, 4H), 4.11(q, 1H, J=7.1Hz), 6.41(d, 1H, J=0.7Hz), 7.07-7.15(m, 2H), 7.32-7.46(m, 4H), 7.51-7.55(m, 2H), 11.45(br-s, 1H)

### 実施例 8

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



75



氷冷下、実施例7で得たBoc体(3.59g)にTFA(15ml)を加え、室温に戻して2時間  
 5 攪拌後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、さらに飽和重曹水を加えて中和し、  
 分液した。有機層を水洗後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢  
 酸エチル=25/1~8/1)で精製し、目的物(2.82g)を得た。これをクロロホルム  
 (15ml)に溶かした後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液で処理して目的物  
 (2.91g)を得た。

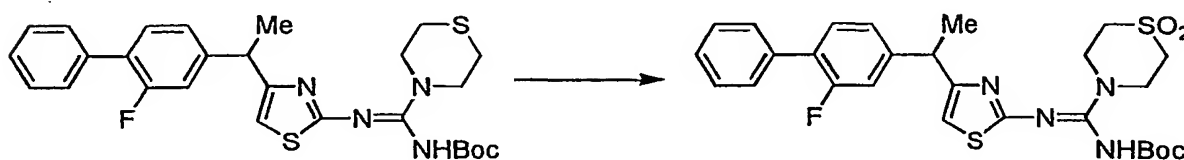
<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, d<sub>6</sub>-アセトン) δ ppm: 1.68(d, 3H, J=7.3Hz), 2.81-2.85(m,  
 10 4H), 4.16-4.20(m, 4H), 4.33(q, 1H, J=7.3Hz), 7.01(d, 1H, J=1.0Hz), 7.15-  
 7.26(m, 2H), 7.35-7.57(m, 6H)

IR(KBr)[cm<sup>-1</sup>]: 3250, 3057, 2688, 1662, 1612, 1546, 1483, 1416, 1266,  
 1247, 1126

元素分析(%): 計算値: C, 52.90; H, 5.04; N, 11.22; S, 12.84; Cl, 14.20,  
 15 実測値: C, 52.52; H, 5.01; N, 10.97; S, 13.08; Cl, 14.01

### 実施例9

tert-ブチル (Z)-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)({4-[1-(2-フルオロ  
 [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}イミノ)メチルカー  
 20 バメート

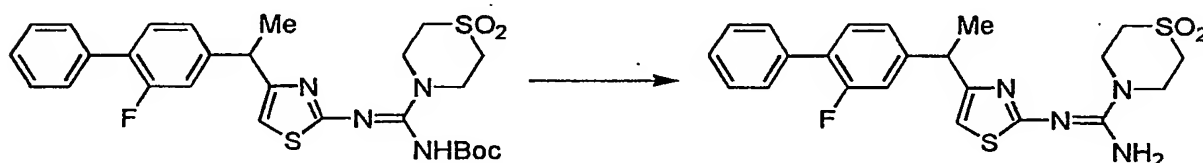


実施例7で得た化合物(4.28g)をメタノール(150ml)に溶かし、氷冷下、オキソン(OXONE, 6.49g)の水(40ml)溶液を30分かけて滴下し、室温に戻して5時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製し、目的物(4.35g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.47(s, 9H), 1.68(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.18-3.21(m, 4H), 4.00-4.04(m, 4H), 4.14(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.51(s, 1H), 7.07-7.14(m, 2H), 7.34-7.46(m, 4H), 7.51-7.54(m, 2H), 11.69(br-s, 1H)

# 実施例 10

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド 1,1-ジオキシド



氷冷下、実施例9で得た化合物(4.35g)にTFA(100ml)を加え、室温に戻して1時間攪拌した。減圧濃縮後、クロロホルム、飽和重曹水を加えて中和、分液後、水洗し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)して、目的物(2.77g)を得た。

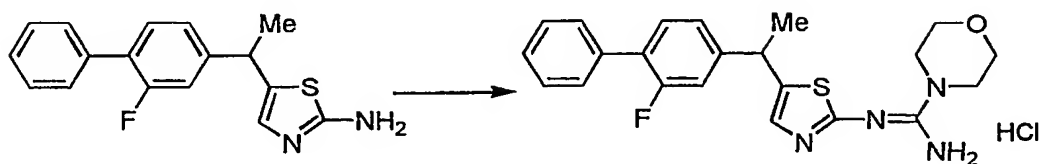
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.64(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.07-3.11(m, 4H), 3.98-4.01(m, 4H), 4.12(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.40(d, 1H,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.03-7.11(m, 2H), 7.32-7.46(m, 4H), 7.52-7.61(m, 2H)

IR(KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3416, 3168, 2972, 1627, 1527, 1461, 1415, 1372, 1294, 1264, 1222, 1123

元素分析(%): 計算値: C, 57.62; H, 5.06; N, 12.22, 実測値: C, 57.20; H, 4.99; N, 12.19

## 実施例 1 1

N'-{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



参考例20で得た化合物を用い、実施例1と同様の操作により目的物を得た。

融点: 186 - 188°C

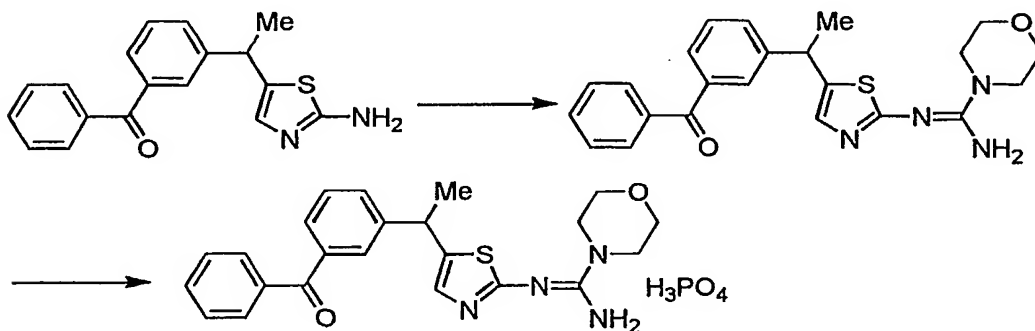
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.65(d, 3H, J=7.0Hz), 3.72-3.88(m, 8H),  
4.20(br-q, 1H, J=7.0Hz), 6.94-7.06(m, 3H), 7.33-7.52(m, 6H)

元素分析(%): 計算値: C, 59.12; H, 5.41; N, 12.53; Cl, 7.93, 実測値: C,  
58.99; H, 5.46; N, 12.50; Cl, 8.09

IR(KBr)[cm<sup>-1</sup>]: 3100, 2924, 1657, 1623, 1560, 1484, 1120, 699

## 実施例 1 2

N-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド リン酸塩



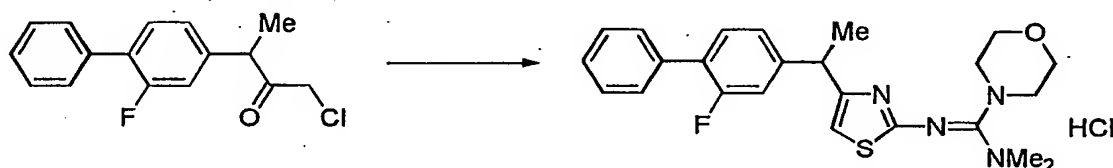
参考例21で得た化合物(4.0g)とN-シアノモルホリン(1.45g)のTHF(20ml)溶液に、  
氷冷下、55%-水素化ナトリウム(506mg)を加え、1時間攪拌した後、この反応液を

飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムで精製して目的物 (1.91g)を得た。このモルホリノ体：N-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド(1.30g)のエタノール(10ml)溶液を85%-リン酸(334mg)のエタノール(5.0ml)溶液に滴下し、減圧濃縮後、再結晶(エタノール)して目的のリン酸塩(1.42g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 1.58(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.40-3.44(m, 4H), 3.57-3.60(m, 4H), 4.32(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.98(s, 1H), 7.47-7.73(m, 9H)

### 実施例 13

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

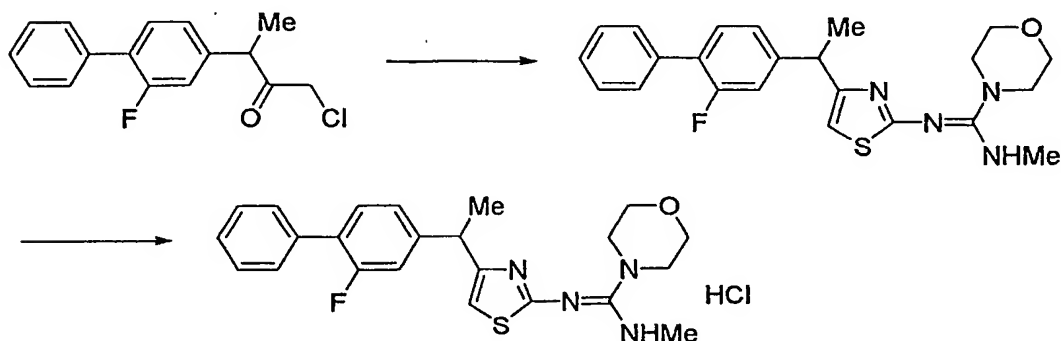


公知化合物であるクロロ体：1-クロロ-3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ブタノン(1.0g)(特開昭63-152368)をアセトン(20ml)に溶かし、室温で参考例24で得た化合物(1.17g)を加え終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで中和した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマトで精製し、目的物(1.7g)を得た。これをジオキサン(20ml)に溶かし、4N塩化水素-ジオキサン溶液を滴下した。反応液にジエチルエーテルを加え、生じた結晶をろ取、乾燥し、目的物(1.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.04(s, 6H), 3.39-3.46(m, 4H), 3.64-3.72(m, 4H), 4.39(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.71(s, 1H), 7.13-7.26(m, 2H), 7.34-7.55(m, 2H)

### 実施例 14

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミドおよびその塩酸塩



5

公知化合物であるクロロ体：1-クロロ-3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ブタノン (1.0g) (特開昭63-152368)をエタノール (10ml)に溶かし、参考例26で得た化合物の水溶液を加え、90℃で加熱攪拌した。2時間後、室温に冷却し、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和した。クロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (1.35g)を得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.65(d, 3H, J=7.2Hz), 2.84(d, 3H, J=5.1Hz), 3.28-3.33(m, 4H), 3.71-3.76(m, 4H), 4.11(brq, 1H, J=7.2Hz), 6.37(d, 1H, J=0.9Hz), 7.05-7.14(m, 2H), 7.32-7.55(m, 6H), 9.25(m, 1H)

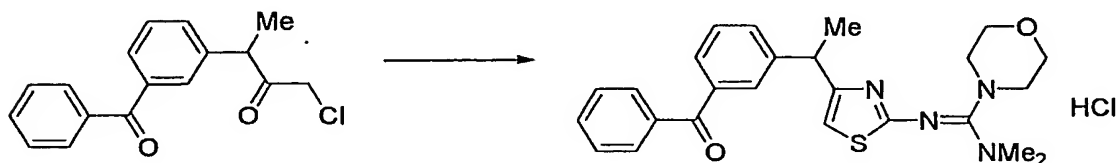
得られた目的物をエチルエーテル (30ml)に溶かし、室温で4N塩化水素-ジオキサン溶液を滴下した。反応液をろ過し、結晶を減圧下乾燥し目的物の塩酸塩 (1.3g)を得た。

15

### 実施例 15

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-チアゾール-2-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

20

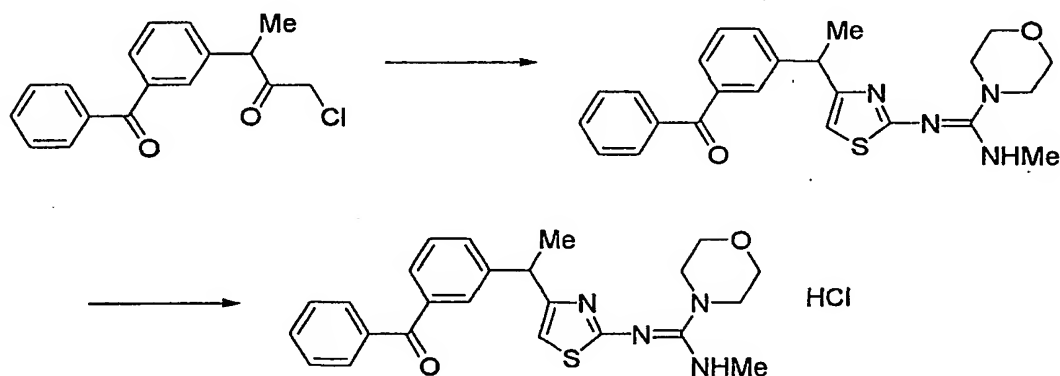


公知化合物であるクロロ体：3-(3-ベンゾイルフェニル)-1-クロロ-2-ブタノン  
(特開昭63-152368)と参考例24で得た化合物を用いて、実施例13と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.96(s, 6H), 3.28-  
3.40(m, 4H), 3.65-3.71(m, 4H), 4.32(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.54(s, 1H), 7.40-  
7.64(m, 6H), 7.76-7.82(m, 2H)

### 実施例 1 6

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-チアゾール-2-イル}-N-メチル-4-モルホ  
リンカルボキシイミドおよびその塩酸塩



公知化合物であるクロロ体：3-(3-ベンゾイルフェニル)-1-クロロ-2-ブタノン  
(特開昭63-152368)と参考例26で得た化合物の水溶液を用いて、実施例14と同様  
の操作により目的物を得た。

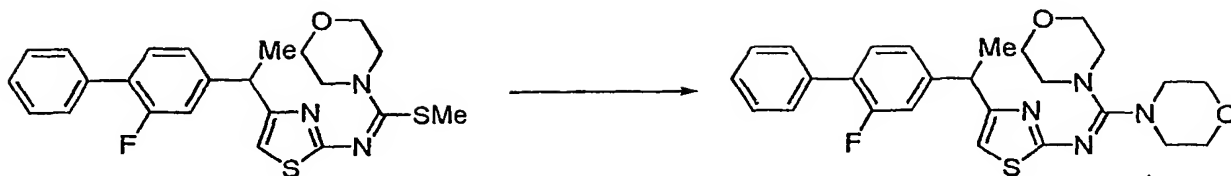
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.80(d, 3H,  
 $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.27-3.32(m, 4H), 3.71-3.76(m, 4H), 4.15(brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
6.33(d, 1H,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.36-7.64(m, 6H), 7.76-7.81(m, 2H), 9.22(m, 1H)

得られた目的物を実施例14と同様の操作により塩酸塩に導いた。

### 実施例 1 7

N-[ジ(4-モルホリニル)メチレン]-N-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イ  
ル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミン

81

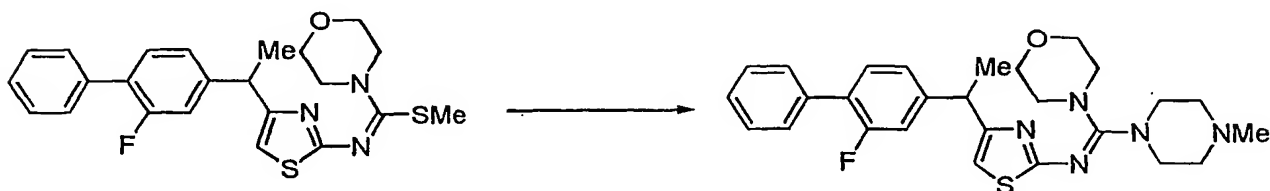


参考例28で得た化合物(1.30g)、ジグライム(12ml)、モルホリン(1.1ml)をとり、  
100℃で加熱攪拌した。4時間後反応液を留去し、カラムクロマトで精製し、目的  
5 物(1.05g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.13-3.28(m, 8H),  
3.56-3.64(m, 8H), 4.14(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.43(d, 1H,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.03-  
7.16(m, 2H), 7.30-7.45(m, 4H), 7.47-7.55(m, 2H)

# 実施例 18

N-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N-[(E)-(4-メチル-1-ピペラジニル)(4-モルホリニル)メチリデン]アミン



15

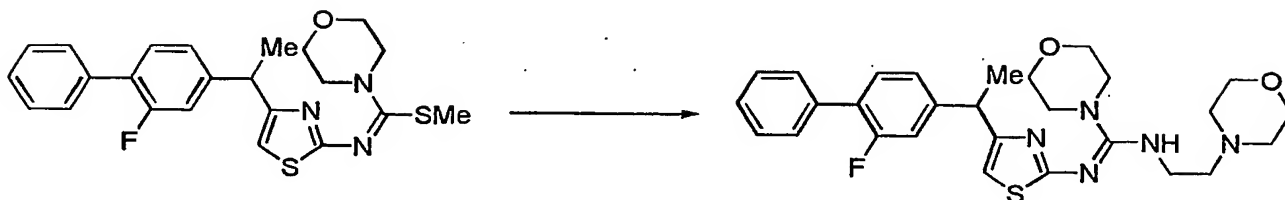
参考例28で得た化合物(1.32g)とN-メチルピペラジン(0.60g)を用いて、実施例  
17と同様な操作法により目的物(0.63g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.26(s, 3H), 2.33-  
2.38(m, 4H), 3.13-3.18(m, 4H), 3.20-3.27(m, 4H), 3.57-3.65(m, 4H),  
20 4.13(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.39(d, 1H,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.03-7.16(m, 2H), 7.30-  
7.45(m, 4H), 7.47-7.55(m, 2H)

# 実施例 19

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}

ル}-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



- 5 参考例28で得た化合物(1.32g)とN-(2-アミノエチル)モルホリン(1.56g)を用いて、実施例17と同様な操作法により目的物(0.81g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.23-2.36(m, 6H), 3.21-3.35(m, 6H), 3.53-3.59(m, 4H), 3.70-3.75(m, 4H), 4.12(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.40(s, 1H), 7.04-7.13(m, 2H), 7.31-7.45(m, 4H), 7.47-7.55(m, 2H), 8.98(br, 1H)

## 実施例 20

N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

15



- 60%-水素化ナトリウム(0.28g)のTHF(10ml)懸濁液に、参考例29で得た化合物(1.0g)のTHF(20ml)溶液を加えた。1時間後、N-シアノモルホリン(0.53ml)を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、目的物(0.3g)を得た。

融点: 152 - 153°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.47-3.54(m, 4H),



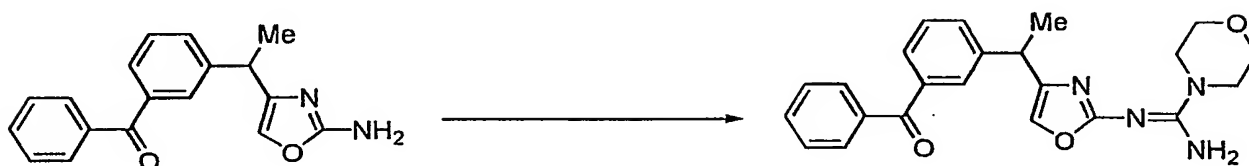
3.71-3.76 (m, 4H), 3.95 (br-q, 1H, J=7.2Hz), 6.98 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.32-7.57 (m, 6H)

IR(KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 3382, 1627, 1530, 1451, 1108, 695

元素分析(%): 計算値: C, 66.99; H, 5.88; N, 14.20, 実測値: C, 66.80; H, 5.86; N, 14.16

### 実施例 2 1

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



参考例30で得た化合物を用い、実施例20と同様な操作により目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.57 (d, 3H, J=7.2Hz), 3.47-3.53 (m, 4H), 3.71-3.76 (m, 4H), 3.99 (br-q, 1H, J=7.2Hz), 6.93 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.36-7.65 (m, 6H), 7.77-7.82 (m, 3H)

### 実施例 2 2

N'-{4-[1-(4-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



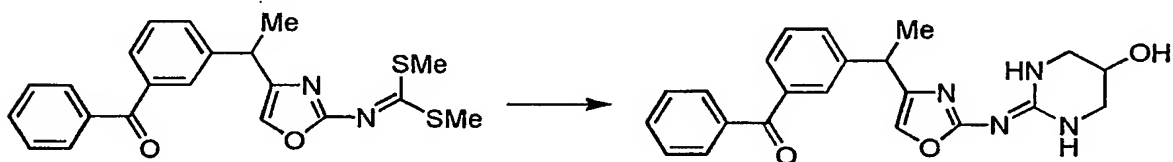
参考例36で得た化合物を用い、実施例20と同様な操作により目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.58 (d, 3H, J=7.2Hz), 3.47-3.53 (m, 4H),

3.70-3.76 (m, 4H), 4.01 (brq, 1H, J=7.2Hz), 6.97 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 4H)

## 5 実施例 2 3

[3-(1-{2-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1,3-オキサゾール-4-イル}エチル)フェニル](フェニル)ケトン

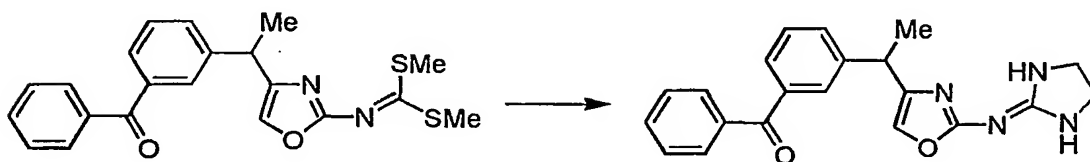


参考例 37 で得た化合物と1,3-ジアミノ-2-プロパノールから、後記実施例 60 と同様の操作により、目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.56 (d, 3H, J=7.2Hz), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.96 (brq, 1H, J=7.2Hz), 4.20 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.37-7.52 (m, 4H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 3H)

## 実施例 2 4

(3-{1-[2-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル}フェニル)(フェニル)ケトン



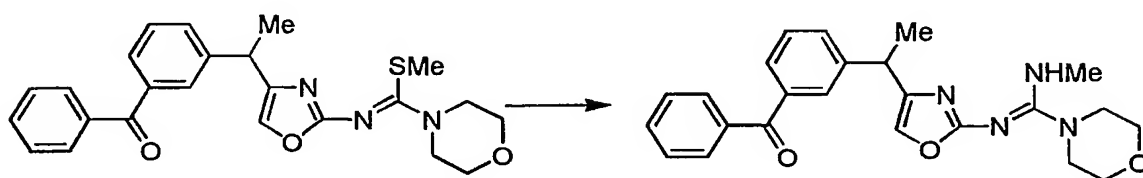
参考例 37 で得た化合物とエチレンジアミンから、実施例 60 と同様の操作により、目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.57 (d, 3H, J=7.2Hz), 3.50-3.80 (m, 4H),

3.98 (brq, 1H, J=7.2Hz), 6.92 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 3H)

## 実施例 2 5

- 5 N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

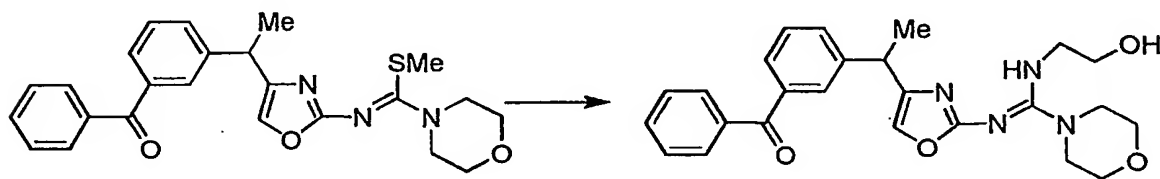


- 10 参考例 38 で得た化合物 (2.0g) をTHF (20ml) に溶かし、40%メチルアミン水溶液 (10ml) を加え、65°Cで加熱攪拌した。2時間後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、目的物 (1.8g) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.59 (d, 3H, J=7.2Hz), 2.90 (d, 3H, J=5.1Hz), 3.28-3.35 (m, 4H), 3.72-3.79 (m, 4H), 4.00 (brq, 1H, J=7.2Hz), 6.96 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.37-7.54 (m, 4H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H)

## 実施例 2 6

- 20 N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



- 25 参考例 38 で得た化合物と2-アミノエタノールから、実施例 25 と同様の操作により、目的物を得た。

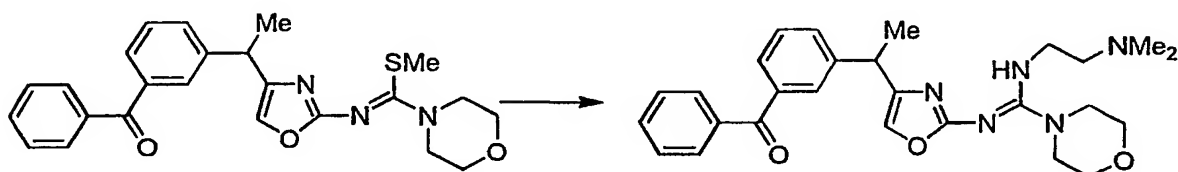
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.19–3.30 (m, 2H), 3.38–3.45 (m, 4H), 3.49–3.63 (m, 2H), 3.69–3.76 (m, 4H), 4.00 (brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.01 (d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.14 (t, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.38–7.53 (m, 4H), 7.56–7.63 (m, 2H), 7.76–7.84 (m, 3H)

5

## 実施例 27

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

10



参考例 38 で得た化合物と2-ジメチルアミノエチルアミンから、実施例 25 と同様の操作により、目的物を得た。

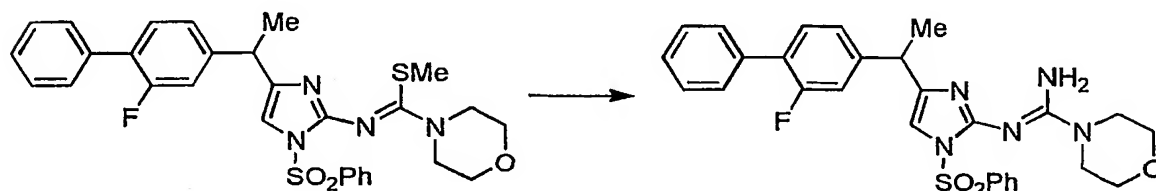
15

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.16 (s, 6H), 2.35 (t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.26 (q, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.28–3.35 (m, 4H), 3.70–3.77 (m, 4H), 4.00 (brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.94 (d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.37–7.65 (m, 6H), 7.75–7.82 (m, 3H), 9.01 (t, 1H,  $J=6.3\text{Hz}$ )

## 実施例 28

20

N'-[4-[1-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

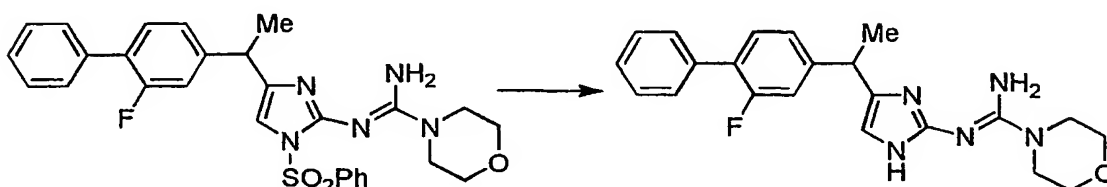


参考例 42 で得た化合物とアンモニア水から、実施例 25 と同様の操作により、目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 4H), 3.92 (1H, brq,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.93 (d, 1H,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 6.95-7.15 (m, 4H), 7.30-7.63 (m, 9H), 7.91-7.97 (m, 2H)

### 実施例 29

N'-{4-[1-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



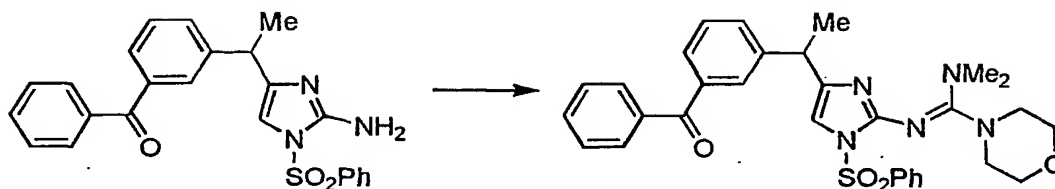
実施例 28 で得た化合物 (1.56g)、THF(30ml)、メタノール (20ml)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を混ぜ、反応液を還流した。8 時間後、溶媒を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、シリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール=20/1~10/1) で精製し、目的物 (1.07g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.59 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 4H), 4.02 (1H, brq,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.47 (brs, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.19 (br, 2H), 7.30-7.55 (m, 6H)

### 実施例 30

N'-[4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

88

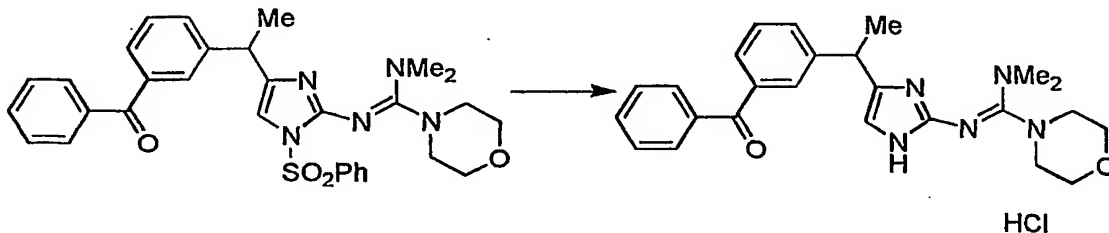


参考例 44 で得た化合物 (2.0g) のトリエチルアミン (2mL) / ジクロロメタン (20mL) 溶液に塩化ホスゲンイミニウム (1.0g) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物にモルホリン (0.8mL) を加え 30 分攪拌した。さらにモルホリン (0.8mL) を加え 30 分攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (100mL) を加えクロロホルム (3X50mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧除去し、シリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール=99:1~96:4) で精製して目的物 (2.1g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.58 (d, 3 H, J=7.1Hz), 2.63 (s, 6 H), 2.98-3.10 (m, 4 H), 3.54-3.58 (m, 4 H), 3.97 (q, 1 H, J=7.1 Hz), 6.88 (d, 1 H, J=1.2 Hz), 7.36-7.52 (m, 6 H), 7.55-7.63 (m, 3 H), 7.74-7.82 (m, 3 H), 7.98-8.03 (m, 2 H)

### 実施例 3 1

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



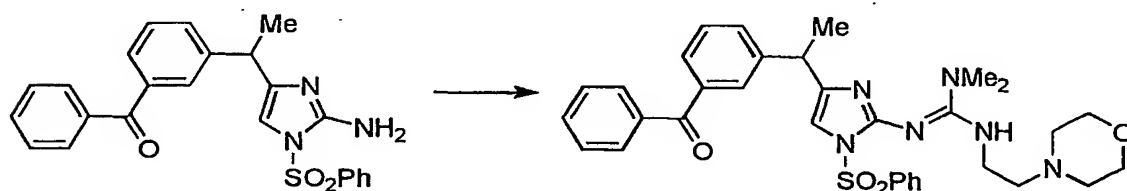
実施例 30 で得た化合物 (1.49g) のメタノール (20mL) / THF (20mL) 溶液に 4M 水酸化ナトリウム水溶液 (15mL) を加え室温で 30 分、60°C で 2 時間攪拌した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100mL) を加えメタノール、THF を減圧除去した。水性残渣をクロロホルム (50mL) で 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、

乾燥剤をろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=10:1~4:1)で精製し粗生成物(0.96g)を得た。上記と同様にして得た粗生成物(0.96g)をあわせて、目的物のフリー体(1.92g)を10%塩酸/メタノール溶液で処理し、目的物(2.2g)を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz), 3.04 (s, 6 H), 3.44 (br, 4 H), 3.64 (br, 4 H), 4.25 (q, 1 H,  $J = 7.1$  Hz), 6.59 (s, 1 H), 7.42-7.52 (m, 3 H), 7.57-7.65 (m, 3 H), 7.69-7.71 (m, 1 H), 7.77-7.81 (m, 2 H)

### 10 実施例 3 2

$\text{N}'$ '-[4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル- $\text{N}'$ '-[2-(4-モルホリニル)エチル]グアニジン



15

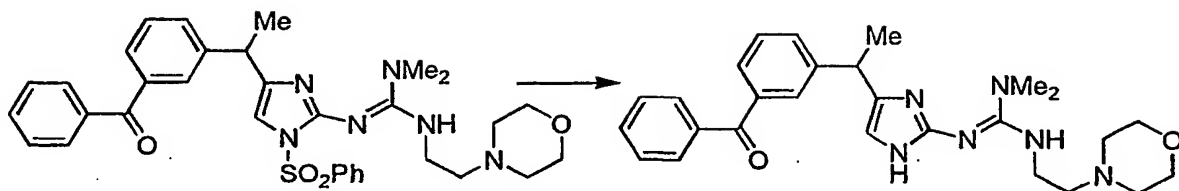
参考例 44 で得た化合物(0.5g)と2-(4-モルホリニル)エチルアミンから、実施例 30 と同様の操作により、目的物(0.53g)を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.58(d, 3H,  $J=7.1$ Hz), 2.21-2.32(m, 2H+4H), 2.83(s, 6H), 3.09-3.16(m, 2H), 3.52-3.57(m, 4H), 3.97(q, 1H,  $J=7.1$ Hz), 6.89(d, 1H,  $J=1.1$ Hz), 7.35-7.41(m, 1H), 7.43-7.51(m, 5H), 7.54-7.64(m, 3H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.98-8.02(m, 2H), 8.44(t, 1H,  $J=4.6$ Hz)
- 20

### 実施例 3 3

$\text{N}'$ '-[4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル- $\text{N}'$ '-[2-(4-モルホリニル)エチル]グアニジン

25

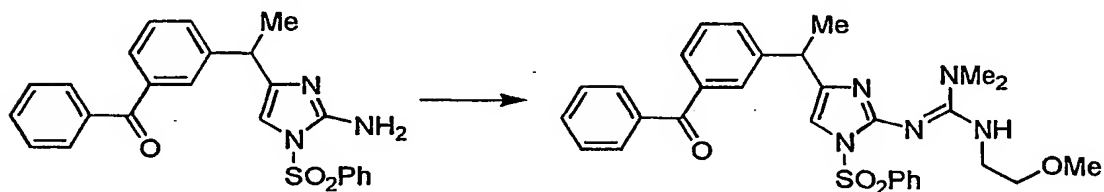


実施例 32 で得た化合物 (0.53g) の 4M 水酸化ナトリウム水溶液 (1mL) / メタノール (20mL) 溶液を 3.5 時間 60°C で攪拌した。放冷後、メタノールを減圧除去し水性残渣に飽和食塩水 (50mL) を加えクロロホルム (3X20mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を溜去し、シリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=98:2:1~95:5:1) で精製して目的物 (0.32g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.59 (d, 3H, J=7.1Hz), 2.35-2.45 (m, 4H+2H), 2.84 (s, 6H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 4H), 4.06 (q, 1H, J=7.1Hz), 6.36 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 3H), 9.09 (br, 1H)

#### 実施例 34

N'-[4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-N'-(2-メトキシエチル)-N,N-ジメチルグアニジン



参考例 44 で得た化合物 (3.0g) と 2-メトキシエタノールアミンから、実施例 30 と同様の操作により、目的物 (3.42g) を得た。

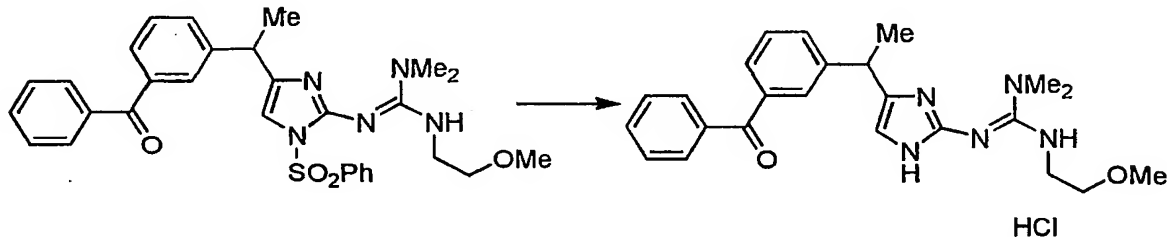
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.58 (d, 3H, J=7.1Hz), 2.83 (s, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.96 (q, 1H, J=7.1Hz), 6.86 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.44-7.64 (m, 8H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.97-



8.01 (m, 2H), 8.81 (t, 1H, J=4.6Hz)

### 実施例 3 5

N' - {4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-N' - (2-メ  
トキシエチル)-N,N-ジメチルグアニジン塩酸塩

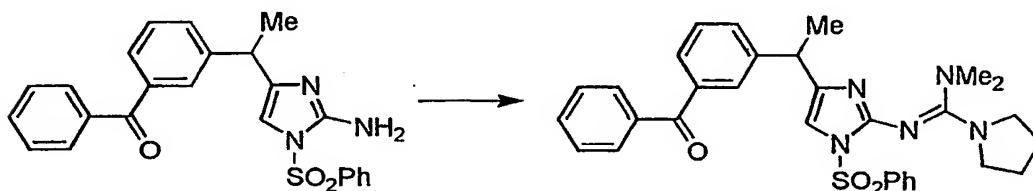


実施例 34 で得た化合物(3.42g) から、実施例 31 と同様な操作により目的物  
(2.34g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.72(d, 3H, J=6.2Hz), 3.18(s, 6H), 3.46(s, 3H), 3.56(br, 4H), 4.30(br, 1H), 6.70(br, 1H), 7.41-7.65(m, 6H), 7.72(br, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 8.73(br, 1H)

### 実施例 3 6

N' - [4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミ  
ダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-1-ピロリジンカルボキシイミドアミド



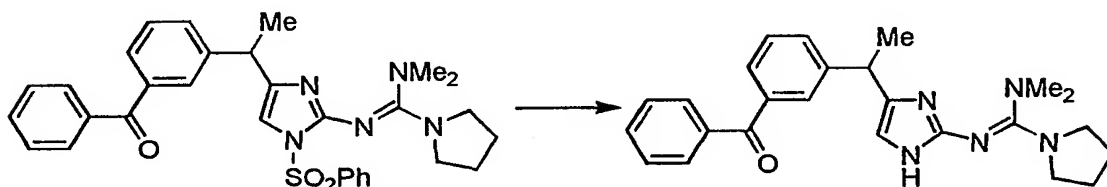
参考例 44 で得た化合物(3.0g) とピロリジンから、実施例 30 と同様の操作  
により、目的物(3.43g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.55(d, 3H, J=7.1Hz), 1.73-1.75(m, 4H), 2.53(s, 6H), 3.13-3.19(m, 4H), 3.95(q, 1H, J=7.1Hz), 6.82(d, 1H, J=1.3Hz), 7.35-7.41(m, 1H), 7.42-7.51(m, 5H), 7.53-7.64(m, 3H), 7.71-7.74(m, 1H),

7.76-7.81 (m, 2H), 7.98-8.02 (m, 2H)

### 実施例 37

N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-N,N-ジメ  
チル-1-ピロリジンカルボキシイミドアミド

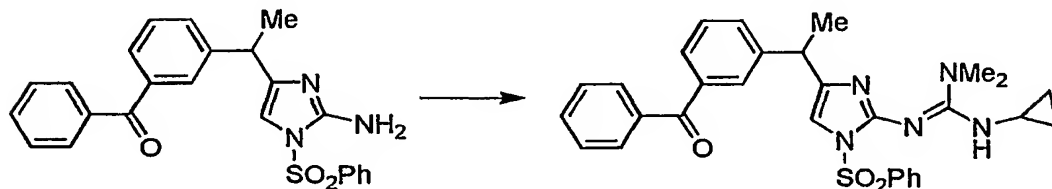


実施例 36 で得た化合物 (3.43g) から、実施例 33 と同様な操作により目的物  
(2.44g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.58 (d, 3H, J=7.1Hz), 1.78 (br, 4H),  
2.61 (s, 6H), 3.29 (br, 4H), 4.08 (q, 1H, J=7.1Hz), 6.37 (br, 1H), 7.34-  
7.40 (m, 1H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H)

### 実施例 38

N''-[4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダ  
ゾール-2-イル]-N'-シクロプロピル-N,N-ジメチルグアニジン



参考例 44 で得た化合物 (3.0g) とシクロプロピルアミンから、実施例 30 と  
同様の操作により、目的物 (3.05g) を得た。

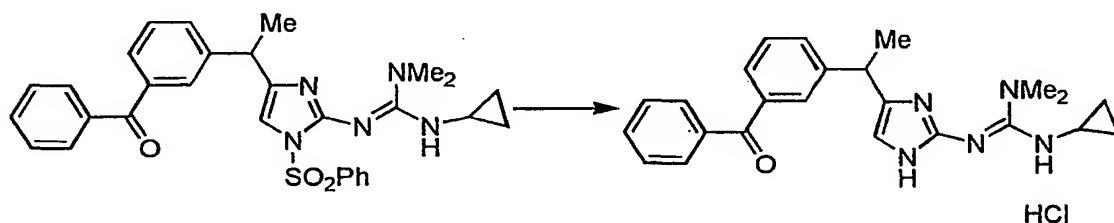
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.31-0.37 (m, 2 H), 0.55-0.62 (m, 2 H),

1. 56 (d, 3 H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2. 43-2. 51 (m, 1H), 2. 97 (s, 6H), 3. 94 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6. 86 (d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7. 36-7. 42 (m, 1H), 7. 44-7. 50 (m, 5H), 7. 54-7. 65 (m, 3H), 7. 71-7. 73 (m, 1H), 7. 77-7. 82 (m, 2H), 7. 96-8. 00 (m, 2H), 9. 18 (br, 1H)

5

### 実施例 3 9

N' -{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-N' -シクロプロピル-N,N-ジメチルグアニジン塩酸塩



10

実施例 38 で得た化合物 (3. 05g) から、実施例 31 と同様な操作により目的物 (2. 21g) を得た。

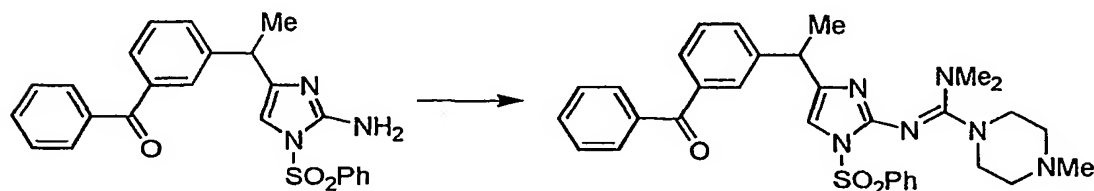
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0. 61 (br, 2H), 0. 86 (br, 2H), 1. 71 (d, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2. 28 (br, 1H), 3. 28 (s, 6H), 4. 31 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6. 68 (br, 1H), 7. 39-7. 63 (m, 6H), 7. 70 (br, 1H), 7. 75-7. 79 (m, 2H), 8. 98 (br, 1H)

15

### 実施例 4 0

N' -[4-[1-(ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-N,N,4-トリメチル-1-ピペラジンカルボキシイミドアミド

20

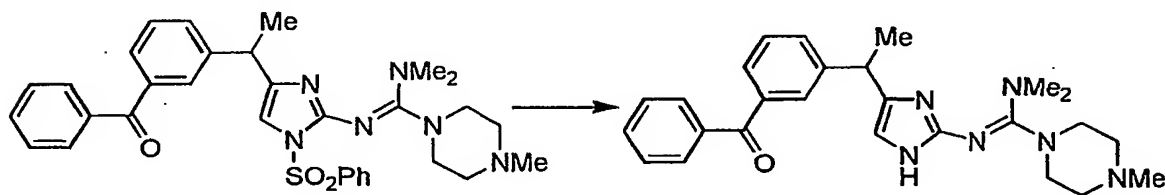


参考例 44 で得た化合物 (2.60g) と 1-メチルピペラジンから、実施例 30 と同様の操作により、目的物 (3.13g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.31-0.37 (m, 2 H), 0.55-0.62 (m, 2 H), 1.56 (d, 3 H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 3.94 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.86 (d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 5H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.96-8.00 (m, 2H), 9.18 (br, 1H)

#### 実施例 4 1

N'-{4-[1-(ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-N,N,4-トリメチル-1-ピペラジンカルボキシイミドアミド



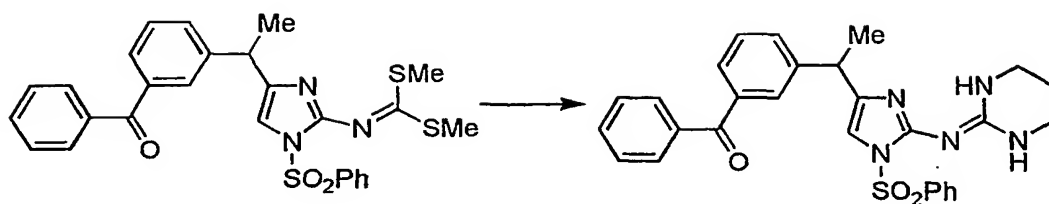
実施例 40 で得た化合物 (3.13g) から、実施例 33 と同様な操作により目的物 (2.30g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.59 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.26 (s, 3H), 2.36 (br, 4H), 2.67 (s, 6H), 3.19 (br, 4H), 4.09 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.38 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.73 (br, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H)

#### 実施例 4 2

フェニル(3-{1-[1-(フェニルスルホニル)-2-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル}フェニル)ケトン

95

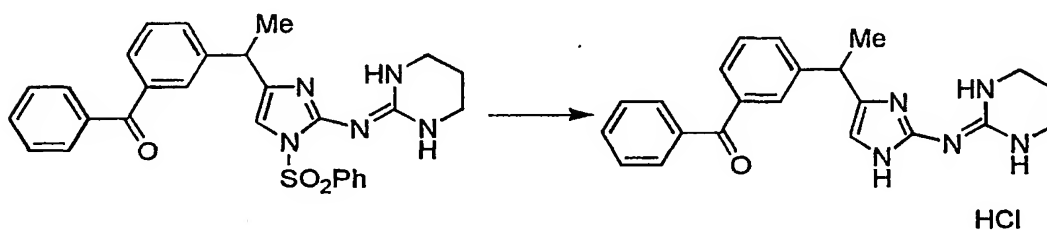


参考例 45 で得た化合物(3.0g) と1,3-ジアミノプロパンから、実施例 60 と同様の操作により、目的物(1.90g) を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.54(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.81-1.89(m, 2H), 3.26-3.31(m, 4H), 3.91(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.73(d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.40(m, 1H), 7.43-7.49(m, 5H), 7.53-7.63(m, 3H), 7.75-7.81(m, 3H), 8.01-8.05(m, 2H)

#### 10 実施例 4 3

フェニル(3-{1-[2-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル}フェニル)ケトン塩酸塩



15

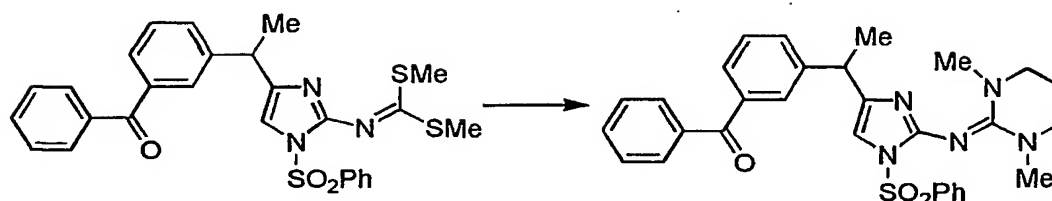
実施例 42 で得た化合物(1.89g) から、実施例 31 と同様な操作により目的物(1.1g) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.02-2.06(m, 2H), 3.51(br, 4H), 4.31(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.71(br, 1H), 7.44-7.56(m, 4H),  
20 7.59-7.67(m, 2H), 7.72-7.74(m, 1H), 7.77-7.81(m, 2H), 9.46(br, 2H)

#### 実施例 4 4

(3-{1-[2-[(1,3-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1-(フ

エニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル}フェニル)(フェニル)ケトン



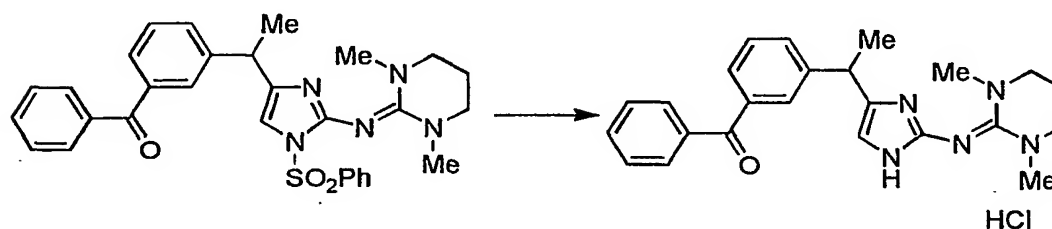
5

参考例 45 で得た化合物 (3.0g) と N,N'-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン から、  
後記実施例 60 と同様の操作により、目的物 (2.72g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.54 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.90-1.97 (m, 2H),  
2.61 (s, 6H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.97 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.76 (br, 1H), 7.35-  
10 7.41 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 5H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.76-  
7.82 (m, 2H), 7.96-8.00 (m, 2H)

#### 実施例 45

[3-(1-{2-[(1,3-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1H-イ  
15 ミダゾール-4-イル}エチル)フェニル)(フェニル)ケトン塩酸塩

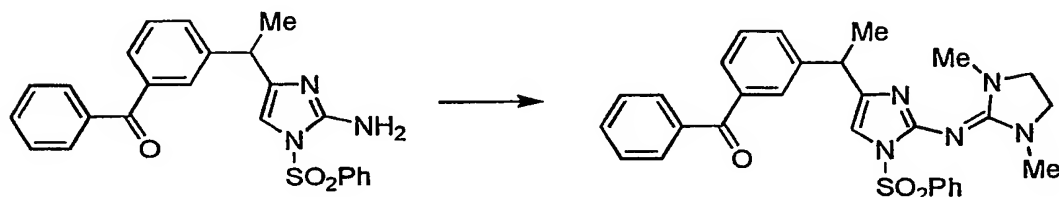


実施例 44 で得た化合物 (2.71g) から、実施例 31 と同様な操作により目的物  
(1.39g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.31 (br, 2H),  
20 3.22 (br, 6H), 3.68 (br, 4H), 4.31 (q, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.59 (br, 1H), 7.43-  
7.72 (m, 7H), 7.78-7.82 (m, 2H)

## 実施例 4 6

(3-{1-[2-[(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニリデン)アミノ]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル}フェニル)(フェニル)ケトン



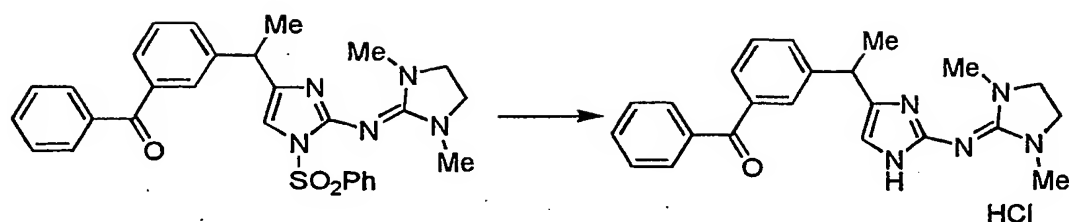
参考例 44 で得た化合物 (2.5g) のトリエチルアミン (5mL) / ジクロロメタン (25mL) 溶液に塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム (2.5g) を加え3時間攪拌した。さらに反応混合物に塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム (1.0g) を加え2時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (1.5mL) を加え2時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (100mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) を加えクロロホルム (3X50mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧除去し、シリカゲルカラム (酢酸エチル〜クロロホルム/メタノール=98:2) で精製して目的物 (2.20g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.55(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.53(s, 6H), 3.28-3.36(m, 4H), 3.98(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.87(d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.34-7.40(m, 1H), 7.44-7.52(m, 5H), 7.54-7.63(m, 3H), 7.68-7.71(m, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 7.97-8.03(m, 2H)

## 実施例 4 7

[3-(1-{2-[(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニリデン)アミノ]-1H-イミダゾール-4-イル}エチル)フェニル](フェニル)ケトン塩酸塩

98

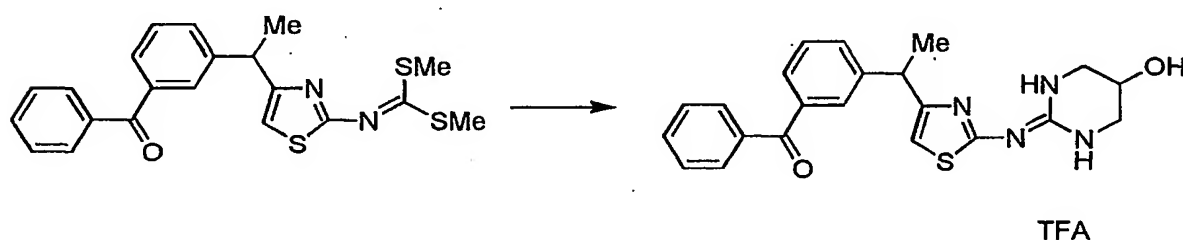


実施例 46 で得た化合物 (2.20g) から、実施例 31 と同様な操作により目的物 (1.20g) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.73 (d, 3H, J=7.1Hz), 3.03 (s, 6H), 3.96 (br, 4H), 4.31 (q, 1H, J=7.1Hz), 6.66 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.56-7.71 (m, 4H), 7.77-7.82 (m, 2H)

#### 実施例 48

10



参考例 46 で得た化合物 (200mg) をジオキサン (2mL) に溶解し、1,3-ジアミノ-2-プロパノールを加え、3時間加熱環流した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮し、粗目的物 (244mg) を得た。粗目的物の一部 (80mg) を高速液体クロマトグラフィ (カラム: YMC CombiPrep ODS-A 75x φ 30mm, 溶媒: 0.05%トリフルオロ酢酸/水: 0.035%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル=95:5→5:95) で精製して、油状の目的物 (43mg) を得た。

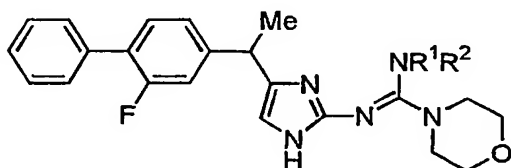
- 20 HPLC r.t. 15.25 min (column: Waters Puresil C18, eluent: 10mM 酢酸アンモニウム水溶液 (pH 4):アセトニトリル=80:20→20:80 (30min))  
LC/MS (m/e) 407.3



## 実施例 49～実施例 59

上記の実施例の他、実施例 25、実施例 29 および／または実施例 48 と同様な操作により、以下に記載した表1と表2に示す各化合物を合成した。各化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離し、高速液体クロマトグラフィの保持時間  
 5 (column: Waters Puresil C18, eluent: 10mM 酢酸アンモニウム水溶液:アセトニトリル=80:20→20:80 (30min))およびLC/MSスペクトルにより同定した。

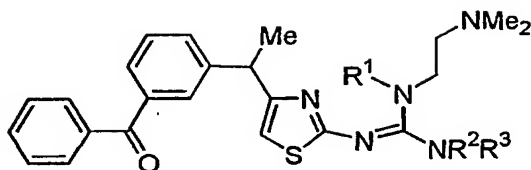
表 1



10

実施例No	R1	R2	mol weight(free base)	mass (m/e)	HPLC r.t. (min)
49	H	H	393.5	394.4	17.01
50	H	Me	407.5	408.4	17.03
51	H	iPr	435.5	436.4	19.23
52	Me	Me	421.5	422.2	17.31

表 2

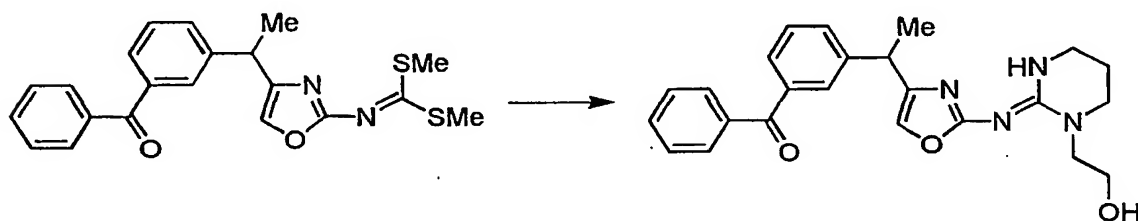


実施例No	R1	R2	R3	mol weight(free base)	mass (m/e)	HPLC r.t. (min)
53	Me	H	H	435.6	436.4	18.21
54	Me	H	Et	463.65	464.5	17.14
55	Me	Me	Me	463.65	464.5	16.56
56	H	H	H	421.57	422.4	17.07
57	H	H	Et	449.62	450.4	20.11
58	H	Me	Me	449.62	450.4	12.14
59	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		505.69	506.5	16.57

5

## 実施例 60

{3-[1-(2-{[(2E)-1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン]アミノ}-1,3-オキサゾール-4-イル)エチル]フェニル}(フェニル)ケトン



10

参考例 37 で得た化合物 (1.45g) をエタノール (30ml) に溶かし、2-(3-アミノプロピルアミノ) エタノール (0.56ml) を加え、反応液を還流した。4時間後、エタノールを濃縮し、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/1~クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、目的物 (1.02g) を得た。

15

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.63(d, 3H, J=7.2Hz), 2.57(brs, 6H),

4. 10 (brq, 1H, J=7.2Hz), 7. 11 (d, 1H, J=1. 1Hz), 7. 39-7. 50 (m, 4H), 7. 55-7. 67 (m, 2H), 7. 77-7. 83 (m, 3H)

### 参考例 1

#### 5 2-(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸



60%-水素化ナトリウム (11. 3g) のDMF (300ml) 懸濁液に、0℃でフルルビプロフェン (30g) のDMF (300ml) 溶液を30分かけて滴下した。室温に戻し、1時間攪拌後、ヨウ化メチル (18. 4ml) を加え、終夜攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮して、残渣をエタノール (300ml) に溶かし、6N-水酸化カリウム水溶液を加え、反応液を50℃で加熱した。30分後、水を加え、エタノールを減圧留去した。得られた水溶液を酢酸エチル/ヘキサン (v/v=1/1) で抽出した。水層を1N-塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出、分液した。

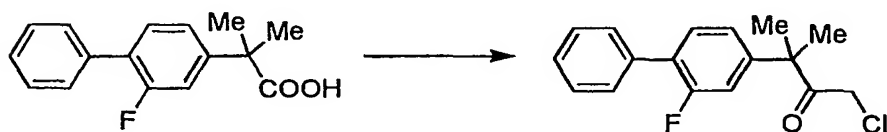
15 有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮して、目的物 (24g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 63 (s, 6H), 7. 19-7. 56 (m, 8H)

### 参考例 2

#### 1-クロロ-3-(2-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-3-メチル-2-ブタノン

20



参考例1で得た化合物 (5. 0g) にEDC (50ml)、塩化チオニル (1. 6ml)、DMF (1滴) を加え、これを2時間還流した。溶媒を留去した後、得られた酸クロリドをジエチルエーテル (50ml) に溶かし、室温でジアゾメタンを吹き込んだ。原料消失後、4N

25

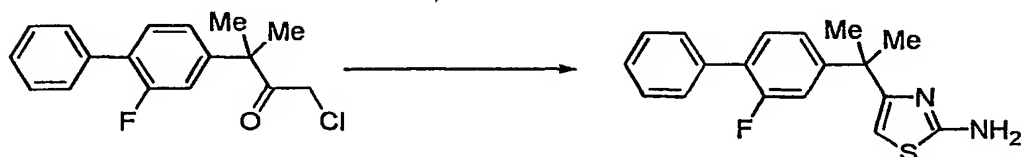
塩化水素/1,4-ジオキサン溶液をガスの発生が止まるまで反応液に室温で滴下した。滴下終了後、反応液を減圧濃縮し、目的物(6.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57(s, 6H), 4.11(s, 2H), 7.06-7.13(m, 2H), 7.34-7.57(m, 6H)

5

### 参考例 3

4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-メチルエチル]-1,3-チアゾール-2-アミン



10

参考例2で得た化合物(6.1g)に水(50ml)、チオウレア(1.7g)を加え100℃で3.5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を5N-水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥後、減圧濃縮し、残渣を再結晶(エタノール)して目的物を(4.2g)得た。

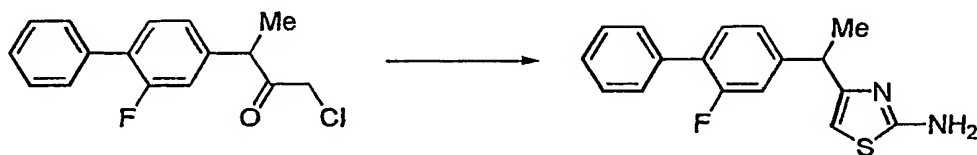
15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66(s, 6H), 4.88(br-s, 2H), 6.28(s, 1H), 7.02-7.14(m, 2H), 7.30-7.55(m, 6H)

### 参考例 4

4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-アミン

20



公知化合物であるクロロ体：1-クロロ-3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ブタノン(2.0g)(特開昭63-152368)に水(15ml)、チオウレア(0.66g)を加え、

25

これを加熱還流した。2時間後、室温まで冷却し、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、減圧濃縮して目的物(2.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.06(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.89(br-s, 2H), 6.21(s, 1H), 7.01-7.13(m, 2H), 7.31-7.56(m, 6H)

#### 参考例 5

1-クロロ-3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセトン

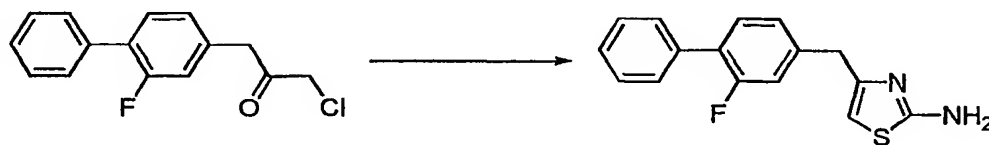


公知化合物である2-フルオロ-4-ビフェニルイル酢酸(米国特許第3793457号)を用いて、参考例2と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.94(s, 2H), 4.16(s, 2H), 7.03-7.17(m, 2H), 7.33-7.57(m, 6H)

#### 参考例 6

4-[(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール-2-アミン

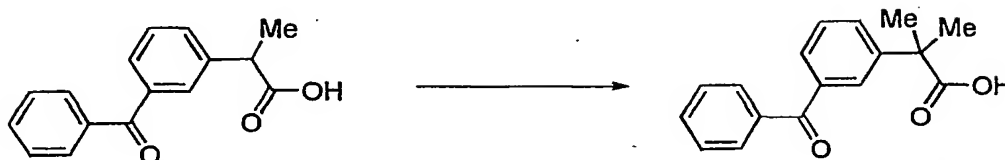


参考例5で得た化合物を用いて、参考例3と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.90(s, 2H), 4.95(br-s, 2H), 6.15(s, 1H), 7.02-7.13(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

## 参考例 7

## 2-(3-ベンゾイルフェニル)-2-メチルプロパン酸



5

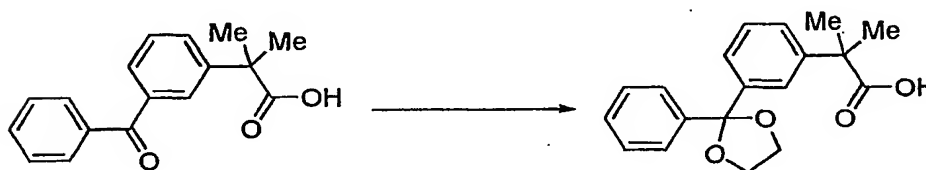
ケトプロフェンを用いて、参考例1と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65 (s, 6H), 7.42-7.90 (m, 9H)

## 参考例 8

10

## 2-メチル-2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパン酸



15

参考例7で得た化合物(15g)をベンゼン(300ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸・一水和物(1.5g)、エチレングリコール(32ml)を加え、水を除きながら還流した。12時間後、室温まで冷却し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール(200ml)に溶かし、12N-水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。エタノールを留去し、残渣を1N-塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出後、水洗、乾燥、減圧濃縮し、目的物(14.9g)を得た。

20

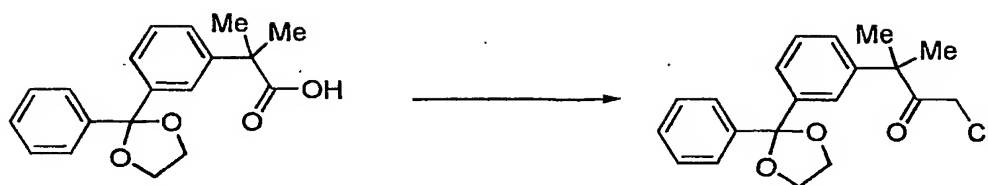
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.59 (s, 6H), 4.05 (s, 4H), 7.24-7.63 (m, 9H)

## 参考例 9

25

## 1-クロロ-3-メチル-3-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-

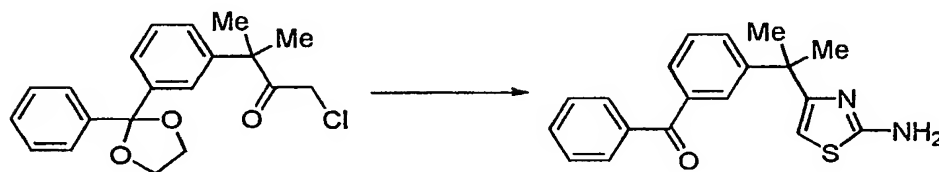
ブタノン



- 5 参考例8で得た化合物を用いて、参考例2と同様の操作により目的物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.53 (s, 6H), 3.96 (s, 2H), 4.04-4.08 (m, 4H), 7.27-7.81 (m, 9H)

参考例 1 0

- 10 {3-[1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-1-メチルエチル]フェニル} (フェニル)メタノン

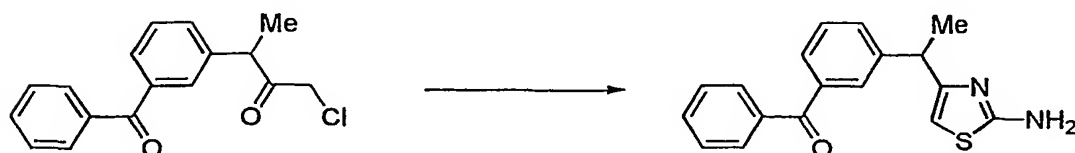


- 参考例9で得た化合物を用いて、参考例3と同様の操作により目的物を得た。  
 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.66 (s, 6H), 5.02 (br-s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.35-7.62 (m, 6H), 7.72-7.81 (m, 3H)

参考例 1 1

{3-[1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]フェニル} (フェニル)メタノン

20



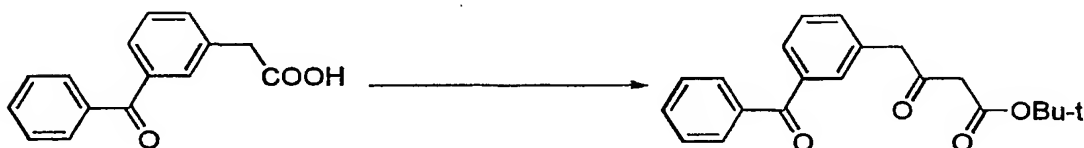
公知化合物であるクロロ体：3-(3-ベンゾイルフェニル)-1-クロロ-2-ブタノン  
(特開昭63-152368)を用いて、参考例3と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.59(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.08(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.24 (br-s, 2H), 6.14(s, 1H), 7.36-7.82(m, 9H)

5

### 参考例 1 2

4-(3-ベンゾイルフェニル)-3-オキソブタン酸 tert-ブチル



10

公知化合物であるカルボン酸：(3-ベンゾイルフェニル)酢酸(6.4g) (Eur. J. Med. Chem., 9, 381(1974))にトルエン(70ml)、塩化チオニル(2.1ml)、DMF(1滴)を加え、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧濃縮し、酸クロリドを得た。メルドラム酸(7.7g)をEDC(100ml)、ピリジン(8.6ml)に溶かし0℃に冷却した後、これに先の酸クロリドのEDC(50ml)溶液を1時間かけて滴下した。30分攪拌後、t-BuOH(7.7ml)を加え、さらに30分攪拌後、反応液を還流した。2時間後、室温まで冷却し、1N-塩酸を加え分液した。有機層を水、飽和重曹水で洗浄後、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(8.5g)を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.46(s, 9H), 2.42(s, 2H), 3.92(s, 2H),

20

7.41-7.84(m, 9H)

### 参考例 1 3

1-(3-ベンゾイルフェニル)-3-クロロアセトン



25

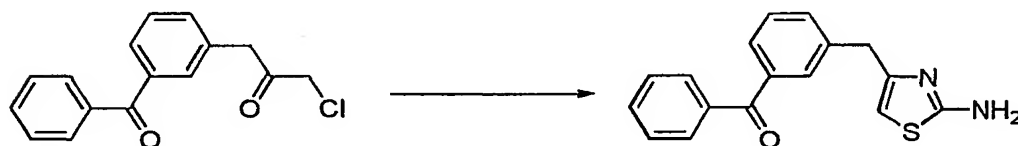


参考例12で得たOD-2873(8.5g)を塩化メチレン(100ml)に溶かし、*t*-BuOH(2.5ml)を加え、0℃に冷却した。これに塩化スルフリル(2.1ml)の塩化メチレン(20ml)溶液を30分かけて滴下した。さらに30分攪拌後、水を加え、分液した。  
 5 有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をトルエン(100ml)に溶かした。メタンスルホン酸(0.2g)の塩化メチレン(5ml)溶液を加えた後、80℃で1.5時間攪拌した。水、飽和重曹水を加えた後、有機層を抽出し、乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(5.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.00(s, 2H), 4.16(s, 2H), 7.41-7.84(m, 9H)  
 10

#### 参考例 1 4

{3-[(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]フェニル}(フェニル)メタノン

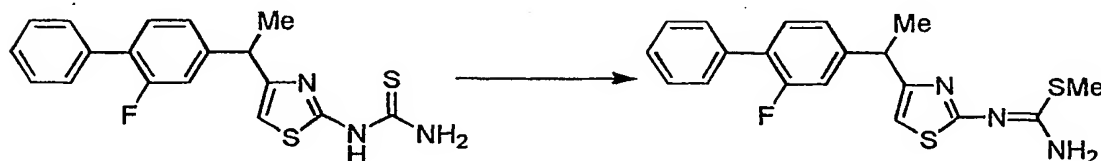


参考例13で得た化合物を用いて、参考例3と同様の操作により目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.94(s, 2H), 5.04(br-s, 2H), 6.07(s, 1H), 7.39-7.83(m, 9H)  
 20

#### 参考例 1 5

メチル N'-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}イミドチオカーバメート

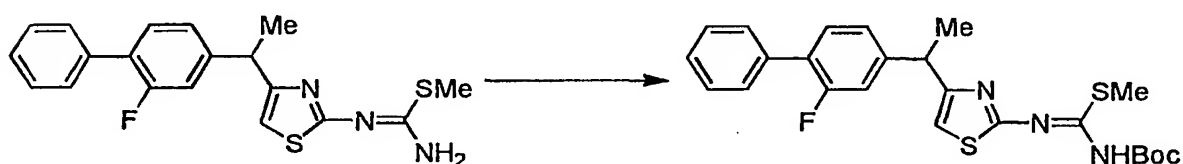


公知化合物であるチオアミド体：N-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}チオウレア (58.0g) (特開昭63-152368) に、アセトン(300ml)および炭酸カリウム(29.2g)を加え、この混合物に、氷冷下、ヨウ化メチル(25.3g)を30分かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物は減圧濃縮し、水(200ml)および酢酸エチル(230ml)を加えて抽出し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=12/1)で精製し、目的物(55.7g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.65(d, 3H, J=7.2Hz), 2.48(s, 3H), 4.15(q, 1H, J=7.2Hz), 6.49(d, 1H, J=0.9Hz), 7.02-7.11(m, 2H), 7.33-7.46(m, 4H), 7.51-7.55(m, 2H)

#### 参考例 16

2-{[(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](メチルスルファニル)メチリデン]アミノ}-4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール



60%-水素化ナトリウム(6.38g)とTHF(500ml)の懸濁液に、参考例15で得た化合物(53.87g)のTHF(300ml)溶液を加え、10分後、Boc20(34.81g)のTHF(200ml)溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物は氷水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、5%食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=25/1~10/1)で精製し、目的物(54.31g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.53(s, 9H), 1.69(d, 3H, J=7.1Hz), 2.41(s, 3H), 4.17(q, 1H, J=7.1Hz), 6.60(d, 1H, J=0.6Hz), 7.10-7.15(m, 2H), 7.33-7.46(m, 4H), 7.51-7.55(m, 2H), 13.00(br-s, 1H)

## 参考例 17

4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロピル

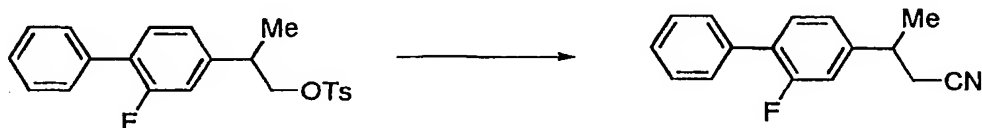


- 5 公知化合物であるアルコール体：2-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-プロパノール(30g)(米国特許第4053639号)をピリジン(300ml)に溶かし、0℃に冷却し、p-トルエンスルホンクロリド(25g)を加え、30分攪拌後、室温に戻して終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣を再結晶(エタノール)し、目的物
- 10 (41.4g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.40(s, 3H), 3.13(m, 1H), 4.09(d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.85(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.28-7.55(m, 8H), 7.65-7.71(m, 2H)

## 15 参考例 18

3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ブタンニトリル



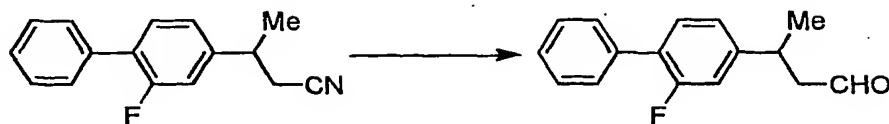
- 20 参考例17で得た化合物(36g)をDMF(400ml)に溶かし、NaCN(5.1g)を加え、70℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/10~1/4)で精製し、目的物(22.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.49(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.59(dd, 1H,  $J=16.5$ , 7.2Hz), 2.65(dd, 1H,  $J=16.5$ , 6.6Hz), 3.21(m, 1H), 7.02-7.13(m, 2H),

25 7.34-7.48(m, 4H), 7.51-7.56(m, 2H)

## 参考例 19

## 3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ブタナール



5

参考例18で得た化合物(15g)を塩化メチレン(300ml)に溶かし、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム(70ml, 0.95M)を30分かけて滴下し、その後30分攪拌した。メタノールを加え反応を止めた後、反応液を酒石酸ナトリウムカリウム(35g)水溶液(500ml)中に注ぎ込んだ。室温で2時間攪拌後、分液し、有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(14.6g)を得た。

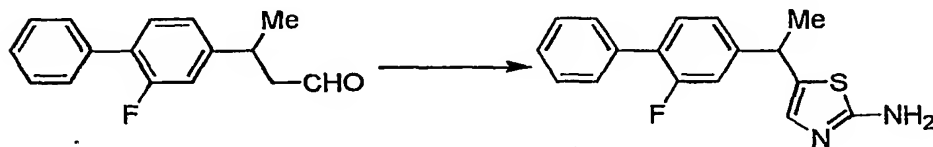
10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.70(ddd, 1H,  $J=17.0$ , 7.5, 1.8Hz), 2.80(ddd, 1H,  $J=17.0$ , 7.0, 1.8 Hz), 3.41(m, 1H), 6.99-7.10(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H), 9.75(t, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ )

15

## 参考例 20

## 5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-アミン



20

1,4-ジオキサン(10ml)に臭素(2.9ml)を滴下し、10分間室温で攪拌した後、塩化メチレン(50ml)に溶かした。参考例19で得た化合物(14.6g)の塩化メチレン(50ml)溶液を $-5^{\circ}\text{C}$ に冷却し、これに先の臭素の塩化メチレン溶液を2時間かけて滴下した。1時間攪拌後、重曹(4.8g)水(50ml)を滴下し、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をエタノール(200ml)に溶かし、チオウレア

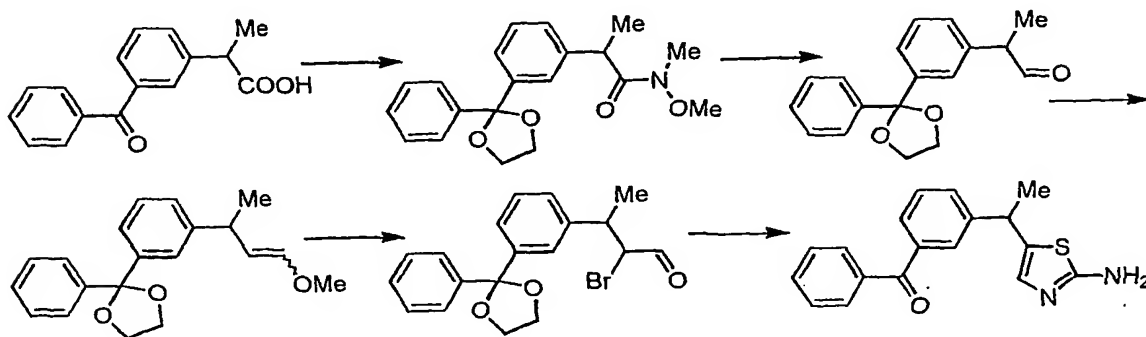
25

(5.0g)を加え、反応液を還流した。2時間後、室温まで冷却し、水を加え濃縮した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し目的物(5.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.18(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
 4.80(br-s, 2H), 6.84(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.00-7.12(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

### 参考例 2 1

{3-[1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン



ケトプロフェン(50.0g)のクロロホルム(100ml)溶液に、氷冷下、塩化チオニル(46.8g)を滴下し、3時間加熱還流した後、余剰の塩化チオニルを減圧留去して酸クロリドを得た。この酸クロリドのトルエン(100ml)溶液を、N,O-ジメトキシアンモニウムクロリド(20.9g)と炭酸カリウム(54g)のトルエン(100ml)-水(200ml)懸濁液の中に、氷冷下、滴下した。反応終了を確認後、この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、ワインレブアミド体：2-(3-ベンゾイルフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(64g)を得た。この一部(2.0g)をトルエン(50ml)に溶かし、エチレングリコール(0.83g)、p-トルエンスルホン酸・一水和物(300mg)を加え、水を除去しながら6時間加熱還流した。その後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製してケトプロフェンエチレンアセタールワインレブアミド体：N-メトキシ-N-メチル-2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパンアミド(1.71g)を得た。

このアミド体(1.70g)のTHF(20ml)溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(47.2mg)を加えた。原料消失を確認後、水(0.5ml)を加え、続いて、10%-水酸化ナトリウム水溶液をアルミニウムの白色固体が出るまで加えた。硫酸マグネシウムを加え、セライトで沈殿物を濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製してアルデヒド体：2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパナール(900mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.42(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.62(dq, 1H,  $J=7.0$ , 1.3Hz), 4.04-4.09(m, 4H), 7.10-7.13(m, 1H), 7.25-7.53(m, 8H), 9.66(d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ )

このアルデヒド体：2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパナール(360mg)のTHF(2.0ml)/*t*-BuOH(2.0ml)溶液にメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(533mg)を懸濁させた。氷冷下、*t*-BuOK(214mg)のTHF(2.0ml)溶液を加え、室温下、5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応液を中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製しビニルエーテル体：メチル(1E, Z混合)-3-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-1-ブテニルエーテル(243mg)を得た。

このビニルエーテル体：メチル(1E, Z混合)-3-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-1-ブテニルエーテル(3.42g)、塩化メチレン(20ml)および水(20ml)の混合物に、氷冷下、臭素(0.62ml)の塩化メチレン溶液を滴下した。その際、pH=7~8になるように、重曹を加えていった。原料消失後、1N-塩酸で反応液を中和し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られたブロモ体：2-ブロモ-3-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]ブタナールをエタノール(30ml)で希釈しチオウレア(837mg)加え、この室温で3時間攪拌後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し目的物(1.42g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.22(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.77(br-s, 2H), 6.80(br-s, 1H), 7.39-7.81(m, 9H)

## 参考例 2 2

メチル N'-シアノ-4-モルホリンカルボイミドチオエート



5

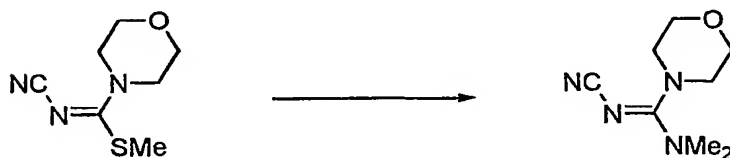
ジメチルシアノジチオイミノカーボネート (50g) をエタノール (500ml) に溶かし、室温でモルホリン (45ml) を加えた。2時間後、生成した結晶をろ過し、エタノールで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、目的物 (51g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.80 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 4H), 3.83-3.88 (m, 4H)

10

## 参考例 2 3

N'-シアノ-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



15

参考例22で得た化合物 (20g) をアセトニトリル (250ml) に溶かし、トリエチルアミン (16.6ml)、ジメチルアミン (36ml) を加えた後、硝酸銀 (20.6g) のアセトニトリル (50ml) 溶液を室温で滴下した。3日間攪拌後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (19.6g) を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.00 (s, 6H), 3.40-3.44 (m, 4H), 3.73-3.78 (m, 4H)

## 参考例 2 4

N-[(E)-(ジメチルアミノ)(4-モルホリニル)メチリデン]チオウレア

114

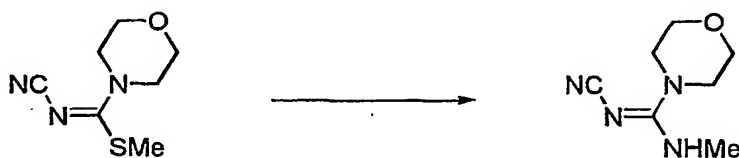


参考例23で得た化合物(7.3g)を水(100ml)に溶かし、75℃で硫化水素ガスを吹き込んだ。10時間後、室温に冷却し、クロロホルムを加え、分液、抽出した。クロロホルム層を乾燥、濃縮し、目的物(4.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.00(s, 6H), 3.43-3.47(m, 4H), 3.74-3.79(m, 4H), 5.84(brs, 2H)

#### 参考例 2 5

N'-シアノ-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド



参考例22で得た化合物(10g)を用い、参考例23と同様な操作を行った。精製はエタノールから再結晶により行い、目的物(4.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.06(d, 3H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.50-3.54(m, 4H), 3.69-3.74(m, 4H), 6.36(br, 1H)

#### 参考例 2 6

N-[(E)-(メチルアミノ)(4-モルホリニル)メチリデン]チオウレア



参考例25で得た化合物(4g)を用い、参考例24と同様な操作を行い、目的物を

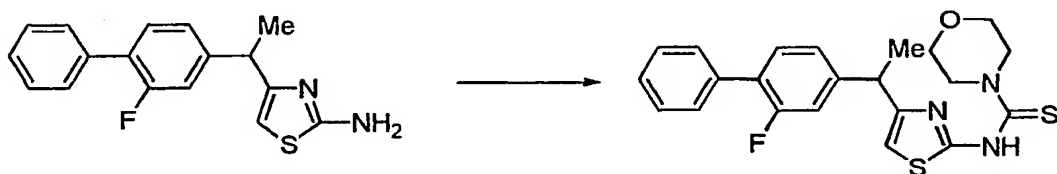


水溶液として得た。

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)

### 参考例 27

- 5 N-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボチオアミド

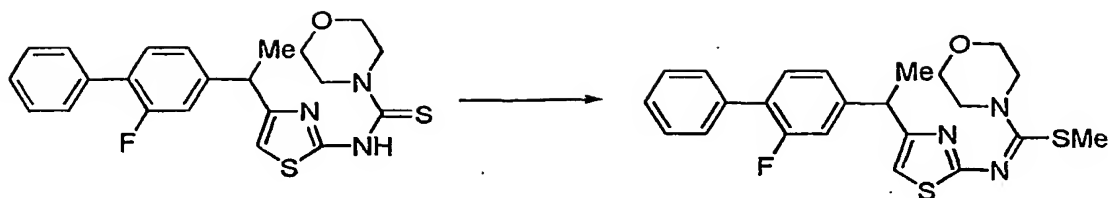


- 10 参考例4で得た化合物(2.98g)、クロロホルム(200ml)、炭酸水素ナトリウム(4.20g)、水(50ml)をとり、氷冷下撹拌した。ここにチオホスゲン(1.52ml)を少しずつ滴下した。滴下後5時間氷冷下撹拌後、反応液を分液し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。残留物にアセトニトリル(40ml)を加え溶解後、モルホリン(1.75ml)を加え、加熱還流した。1.5
- 15 時間後反応液を留去し、残留物を酢酸エチルで希釈後、水洗、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。これをカラムクロマトで精製し、目的物(2.70g)を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.62(d, 3H, J=7.1Hz), 3.63-3.72(m, 4H), 3.94-4.07(m, 5H), 6.26(d, 1H, J=1.1Hz), 6.93-7.05(m, 4H), 7.35-7.45(m, 4H), 7.45-7.55(m, 2H), 10.05(br, 1H)
- 20

### 参考例 28

メチル N-{4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボイミドチオエート

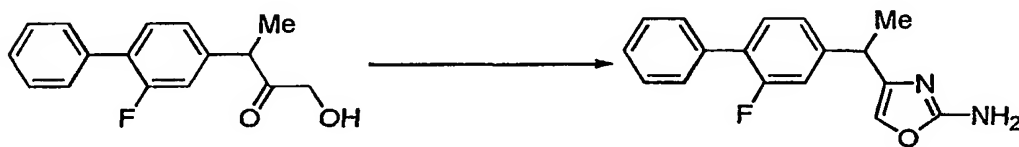


参考例27で得た化合物(8.55g)、アセトン(80ml)、炭酸カリウム(4.15g)を取り、氷冷下撹拌した。ここによろ化メチル(1.5ml)を少しづつ滴下した。滴下後3時間撹拌し、水を加え反応を終えた。これを酢酸エチルで抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、溶媒留去し、目的物(9.13g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.14(s, 3H), 3.68-3.73(m, 4H), 3.74-3.79(m, 4H), 4.20(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.53(d, 1H,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.06-7.17(m, 2H), 7.30-7.45(m, 4H), 7.47-7.55(m, 2H)

#### 参考例 29

4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イルアミン



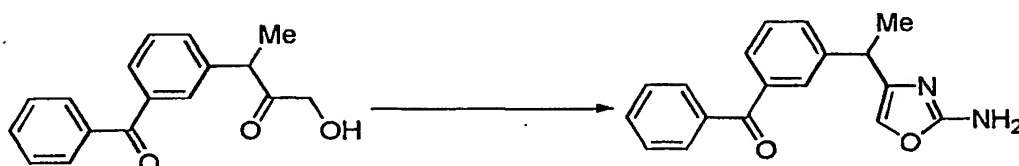
公知化合物であるアルコール体: 3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ヒドロキシ-2-ブタノン(7.6g)(特開昭63-152368)をTHF(70ml)に溶かし、シアナミド(6.0g)の水(36ml)溶液を室温で滴下した。2N-水酸化ナトリウム水溶液で反応液をpH10とし、終夜撹拌した。さらにシアナミド(2.2g)の水(10ml)溶液を加え、5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/2~2/1)で精製し、目的物(3.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.55(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.90(br-q, 1H,

J=7.2Hz), 4.58 (br-s, 2H), 6.93 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.02-7.14 (m, 2H), 7.31-7.55 (m, 6H)

### 参考例 3 0

- 5 {3-[1-(2-アミノ-1,3-オキサゾール-4-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン



- 10 公知化合物であるアルコール：3-(3-ベンゾイルフェニル)-1-ヒドロキシ-2-ブタノン(特開昭63-152368)を用い、参考例29と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.54 (d, 3H, J=7.2Hz), 3.94 (br-q, 1H, J=7.2Hz), 4.74 (br-s, 2H), 6.89 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.38-7.83 (m, 9H)

### 参考例 3 1

- 15 [4-(ブロモメチル)フェニル](フェニル)メタノン



- 20 4-メチルベンゾフェノン (25g) を四塩化炭素 (250ml) に溶かし、AIBN (0.2g)、NBS (22.7g) を加えた。この反応液を2時間還流した後、生じたスクシンイミドをろ過で除き、ろ液を濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、目的物 (19.6g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.58 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 4H)

- 25 参考例 3 2

## (4-ベンゾイルフェニル)アセトニトリル



参考例31で得た化合物 (16.3g) をDMF (200ml) に溶かし、シアン化ナトリウム

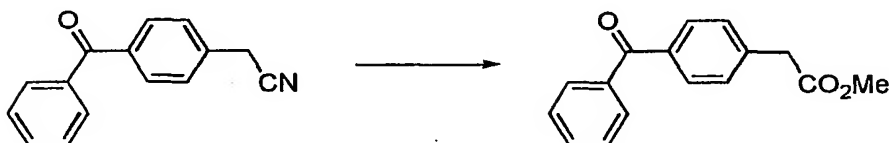
5 (3.2g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (6.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 4H)

10

## 参考例 3 3

## (4-ベンゾイルフェニル)酢酸メチル



15

参考例32で得た化合物 (7.2g) を、硫酸 (30ml)、酢酸 (30ml)、水 (30ml) に溶かし、80°Cで5時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎしばらく攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、カルボン酸を得た。このカルボン酸をトルエン (100ml) に溶かし、塩化チオニル (2.4ml)、ジメチルホルムアミド (2滴) を加え、1時間還流した。メタノール (15ml) を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (8.5g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 4H)

25

## 参考例 3 4

## 2-(4-ベンゾイルフェニル)プロパン酸



- 5        60% - 水素化ナトリウム (0.91g) のDMF (50ml) 懸濁液を0℃に冷却し、参考例  
33で得た化合物 (5.8g) のDMF (50ml) 溶液を滴下した。20分後、よう化メチル  
(1.42ml) を滴下し30分攪拌した。反応液を氷中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出  
した。有機層を水洗、乾燥し、溶媒を濃縮して得られた残渣をエタノール  
(60ml) に溶かした。室温で6N-水酸化ナトリウム水溶液 (12ml) を加え1時間攪  
拌後、70℃で2時間加熱した。室温に冷却後、エタノールを濃縮し、水、エーテ  
10       ルを加え、分液した。水層を1N-塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を水洗、乾燥、濃縮し、目的物 (5.5g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.57 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.85 (q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 4H)

15

## 参考例 3 5

## 3-(4-ベンゾイルフェニル)-1-ヒドロキシ-2-ブタノン



20

参考例34で得た化合物 (5.5g) をトルエン (60ml) に溶かし、塩化チオニル  
(1.8ml)、DMF (1滴) を加え1時間還流した。反応液を濃縮し減圧乾燥した。  
得られた酸クロライドをトルエン (20ml) に溶解し、トルエン溶液として次の反応  
に用いた。

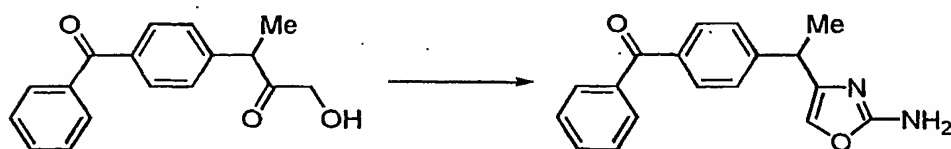
- 25       トリス (トリメチルシリルオキシ) エチレン (90%, 10.7g)、トリエチルアミン

(3.2ml)をトルエンに溶かし、この溶液に室温で酸クロライドのトルエン溶液を滴下した。滴下後、反応液を85°Cに昇温し攪拌した。3時間後、1N - 塩酸 (6ml)を加え、さらに1時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に飽和食塩水を加え、トルエン層を抽出した。トルエン層を飽和重曹水、水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトで精製し、目的物 (2.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.53 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.99 (t, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.89 (q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.27 (d, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 4H)

### 参考例 3 6

{4-[1-(2-アミノ-1,3-オキサゾール-4-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタン

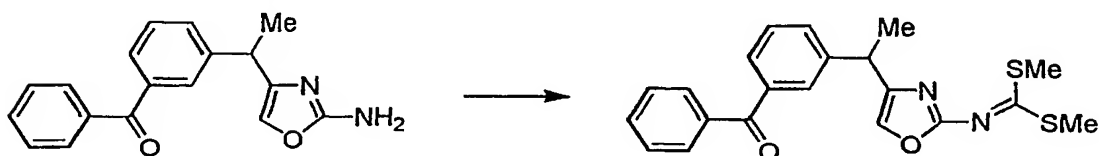


参考例35で得た化合物を用い、参考例29と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.56 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.95 (brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.70 (brs, 2H), 6.90 (d, 1H,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 4H)

### 参考例 3 7

ジメチル 4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル-(ジチオイミドカーボネート)

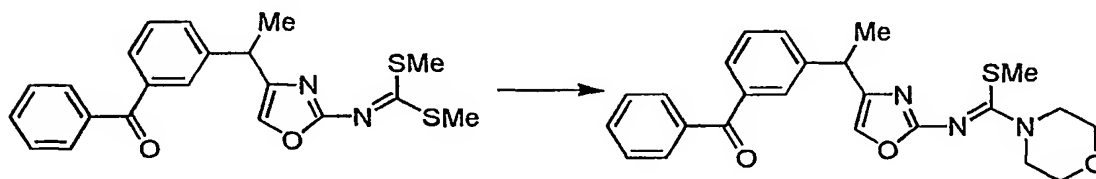


参考例 30 で得た化合物 (9.0g) を DMF (100ml) に溶かし、氷冷下、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.5ml) を加えた。30分後、二硫化炭素 (3.7ml) を、さらに30分後、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.5ml) を加えた。15分後室温に昇温し、2時間攪拌した。よう化メチル (4.8ml) を滴下後、一晩放置した。反応液に水、  
5 酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製し、目的物 (8.4g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.16 (s, 6H), 2.35 (t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.26 (q, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.28-3.35 (m, 4H), 3.70-3.77 (m, 4H),  
10 4.00 (brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.94 (d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.37-7.65 (m, 6H), 7.75-7.82 (m, 3H), 9.01 (t, 1H,  $J=6.3\text{Hz}$ )

### 参考例 3 8

メチル N-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}-4-  
15 モルホリンカーボイミドチオエート

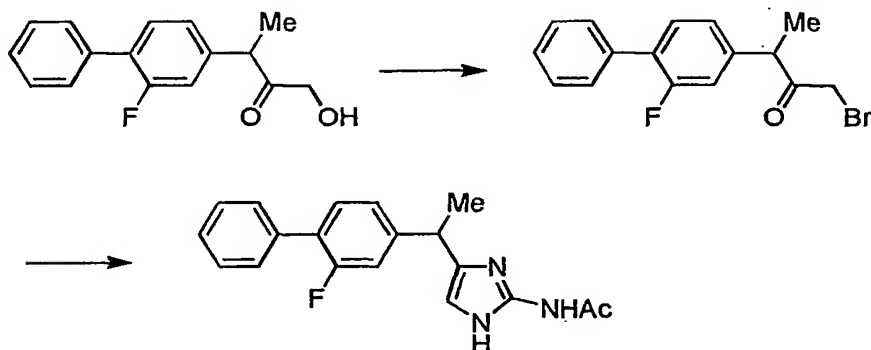


参考例 37 で得た化合物 (3.1g) をエタノール (50ml) に溶かし、モルホリン (0.68ml) を加え、反応液を還流した。2時間後、エタノールを濃縮し、クロロホルム、水を加え、分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=1/1~3/1) で精製し、目的物 (2.0g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60 (d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.04 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 4H), 3.74-3.80 (m, 4H), 4.05 (brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08 (d, 1H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.37-7.63 (m, 6H), 7.73-7.82 (m, 3H)

## 参考例 3 9

N-{4-[1-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}アセトアミド



5

公知化合物であるアルコール体 (参考例 2 9 参照) (30g) をジクロロメタン (500ml) に溶かし、トリフェニルフォスフィン (32g) と四臭化炭素 (44g) を 0°C で加えた。2 時間後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 10 ~ 1 / 5) で精製しブロモ体: 1-ブromo-3-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ブタノン (30g) を得た。

10

このブロモ体 (30g) を DMF (300ml) に溶かし、アセチルグアニジン (23g) を加え、65°C で加熱した。4 時間後、反応液に水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥した。溶媒を濃縮中に結晶化が生じたため、ろ過、乾燥して、目的物 (8.1g) を得た。

15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51 (d, 3H, J=7.1Hz), 2.01 (s, 3H), 3.99 (q, 1H, J=7.1Hz), 6.53 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.34-7.55 (m, 6H), 11.08 (brs, 1H), 11.25 (brs, 1H)

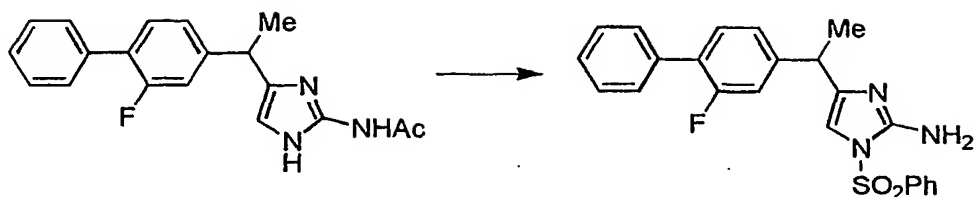
20

## 参考例 4 0

4-[1-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-イミダゾール-2-アミン



123



参考例 39 で得られた化合物 (8.1g)、エタノール (120ml)、濃塩酸 (20ml) を混ぜ、反応液を還流した。3時間後、反応液を濃縮し、減圧乾燥した。得られた粗生成物を THF (150ml) に溶かし、トリエチルアミン (17ml)、ベンゼン

5 スルホニルクロライド (3.5ml) を加え、室温で攪拌した。1時間後、反応液に水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をエタノールから再結晶し、目的物 (9.0g) を得た。

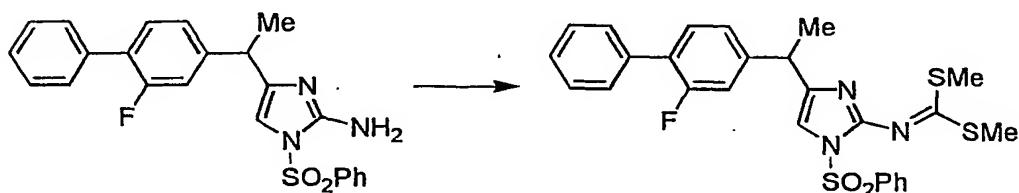
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.49 (d, 3H, J=7.1Hz), 3.82 (brq, 1H, J=7.1Hz), 5.28 (brs, 2H), 6.63 (d, 1H, J=1.1Hz), 6.92 (dd, 1H, J=11.8, 1.7Hz), 7.02 (dd, 1H, J=7.9, 1.7Hz), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H)

10

#### 参考例 4 1

ジメチル 4-[1-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-1-(フェニルスル

15 フォニル)-1H-イミダゾール-2-イル-(ジチオイミドカーボネート)



水素化ナトリウム (0.21g) をヘキサンで洗浄し、THF (20ml) を加えた後、氷冷下、参考例40で得た化合物 (2.0g) の THF (20ml) 溶液を滴下した。30分後、二硫化炭素 (0.57ml) を加え、さらに30分後、水素化ナトリウム (0.21g) を加えた。1時間攪拌後、よう化メチル (0.89ml) を加えた。30分後、塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮

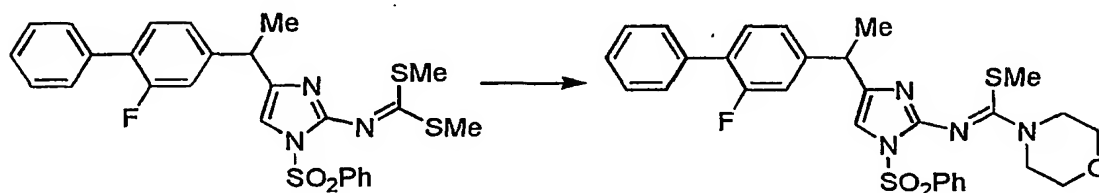
20

後、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン＝1／5～1／4）で精製し、目的物（1.9g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.62 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.51 (s, 6H), 4.03 (brq, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.07 (d, 1H,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.11–7.18 (m, 2H), 7.32–7.66 (m, 9H), 7.87–7.92 (m, 2H)

#### 参考例 4 2

メチル N-[4-[1-(2-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-モルホリンカーボイミドチオエート



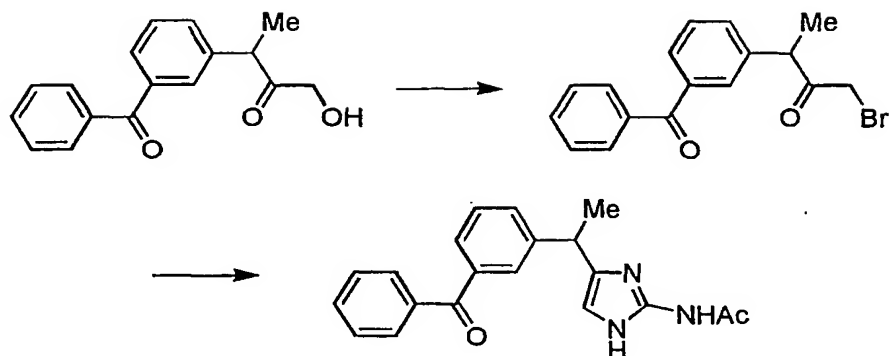
参考例 41 で得た化合物とモルホリンから、参考例 38 と同様の操作により、目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.59 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.97 (s, 3H), 3.55–3.68 (m, 8H), 3.99 (brq, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.03 (d, 1H,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.06 (dd, 1H,  $J=12.0, 1.6\text{Hz}$ ), 7.13 (dd, 1H,  $J=7.9, 1.6\text{Hz}$ ), 7.32–7.36 (m, 8H), 7.64 (m, 1H), 7.92–7.97 (m, 2H)

#### 参考例 4 3

N-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}アセトアミド

125

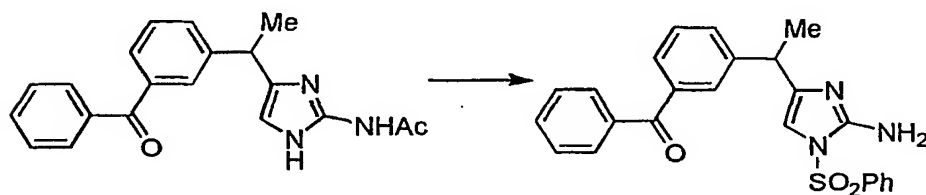


公知化合物であるアルコール体 (参考例 30 参照) (10.29g) から参考例 39 と同様の操作により、目的物 (3.36g) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.62 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.19 (s, 3H), 4.13 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.52 (s, 1H), 7.79 (m, 10H), 10.39 (brs, 1H)

#### 参考例 44

(3-{1-[2-アミノ-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル}フェニル)(フェニル)ケトン



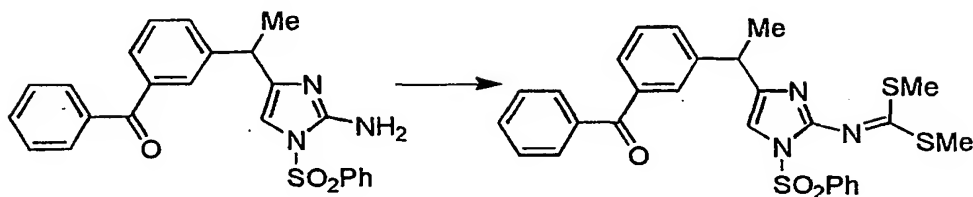
参考例 43 で得た化合物 (3.7g) から、参考例 40 と同様の操作により、目的物 (34.62g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.48 (d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.86 (q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.36 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H)

#### 20 参考例 45

ジメチル 4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルホニル)-1H-イ

ミダゾール-2-イル-(ジチオイミドカーボネート)

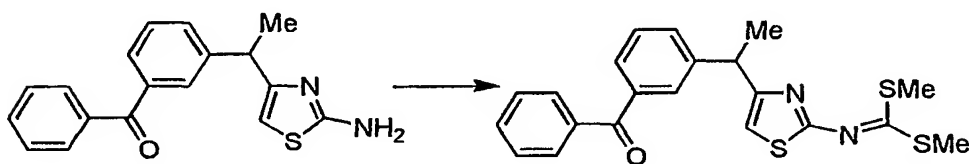


参考例 44 で得た化合物(10g) から、参考例 41 と同様の操作により、目的物  
5 (9.82g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.46(s, 6H), 4.08(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.04(d, 1H,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.37-7.66(m, 9H), 7.77-7.82(m, 3H), 7.85-7.89(m, 2H)

10 参考例 4 6

ジメチル 4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル-(ジチ  
オイミドカーボネート)



15

参考例 11 で得た化合物から、参考例 41 と同様の操作により、目的物を得た。

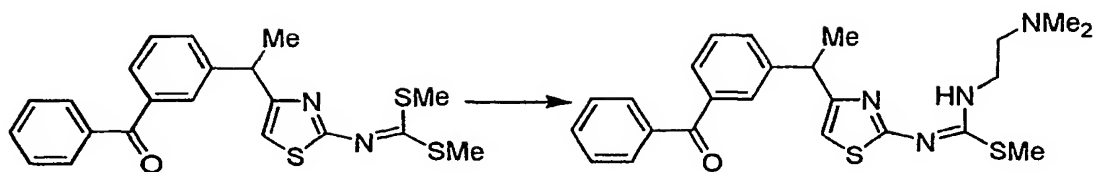
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(s, 6H), 4.28(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.65(s, 1H), 7.36-7.49(m, 3H), 7.55-7.66(m, 3H), 7.77-7.85(m, 3H)

20

参考例 4 7

メチル  $\text{N}'$ -{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}- $\text{N}$ -  
[2-(ジメチルアミノ)エチル]イミドチオカーバメート

127

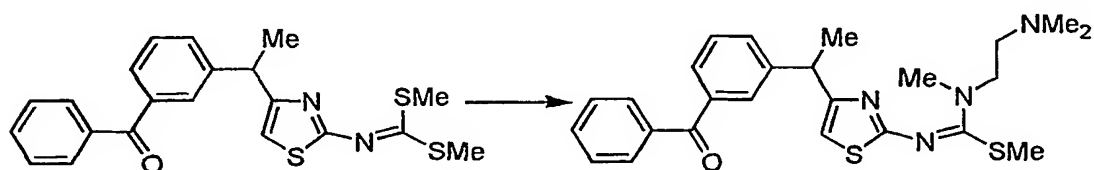


参考例 46 で得た化合物とN,N-ジメチルエチレンジアミンから、参考例 38 と同様の操作により、目的物を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.67 (d, 3H, J=7.2Hz), 2.17 (s, 6H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 2H), 4.12 (q, 1H, J=7.2Hz), 6.33 (s, 1H), 7.41 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.75-7.81 (m, 3H), 10.45 (brs, 1H)

#### 10 参考例 4 9

メチル N'-{4-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルイミドチオカーバメート



15

参考例 46 で得た化合物とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンから、参考例 38 と同様の操作により、目的物を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.66 (d, 3H, J=7.2Hz), 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.49 (t, 2H, J=7.3Hz), 3.16 (s, 3H), 3.68 (t, 2H, J=7.3Hz), 4.24 (q, 1H, J=7.1Hz), 6.42 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H)

#### 試験例 1

##### アジュバント関節炎の抑制

- 25 実験動物としてSD系雄性ラットを用いた。Mycobacterium butyricumの死菌菌

体を0.5%の濃度になるよう流動パラフィンに懸濁した液をラットの右側後肢足蹠皮下に注入した。17日後に左側後肢にも明確な二次炎症の発症が認められた動物を選び、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物を5日間連続経口投与し、投与終了から5時間後の後肢容積を投与開始時の後肢容積と比較し、この差により腫脹抑制作用の評価を行なった。その結果を下表に示す。

表 3

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	動物数	浮腫量の増加 (ml)	
			注射足	非注射足
—	—	10	0.27	0.07
実施例21の化合物	50	10	-0.42	-0.43
インドメタシン	0.5	10	-0.54	-0.45

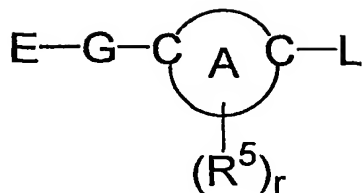
## 発明の効果

本発明により、物性に優れ、かつ免疫異常と慢性炎症、いずれにも強い改善効果を示す薬剤の提供が可能になった。

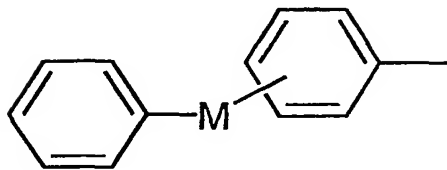
## 請求の範囲

1. 式:

5



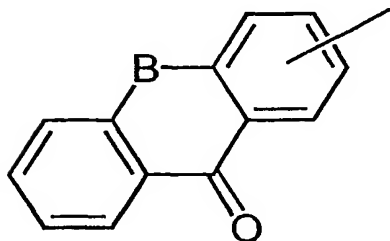
[式中、Eは式:



10

(式中、Mは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CQ}-$  (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。)、 $-\text{CH}(\text{OR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{11})-$  ( $\text{R}^{11}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-$  ( $\text{R}^{12}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{13}\text{R}^{14})-$  ( $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ を表す。)を表す。または、Eは、式:

15



20

(式中、Bは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を表す。)を表す。当該Eは、ハロゲン原子、ニトロ基、ホルミル基、アセチル基、シアノ基、 $-R^{17}$  ( $R^{17}$ は低級アルキル基を表す。)、 $-OR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同義である。)、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-SO_2R^{29}$  ( $R^{29}$ は低級アルキル基を表す。)および $-CONR^{30}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$ および $R^{31}$ は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。)からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換されていてもよい。

Gは式： $-C(R^6R^7)-$ または $-C(=CR^6R^7)-$ を表し、Aの炭素原子に結合する。 $R^6$ および $R^7$ は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表す。また、 $R^6$ および $R^7$ が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、置換されていてもよい炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

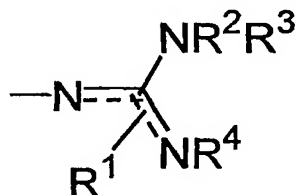
Aは、チアゾール、オキサゾールまたはイミダゾールを表す。

$R^5$ はAの炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。 $r$ は0~2の整数を表す。チアゾール、オキサゾールまたはイミダゾールの炭素原子上の置換基 $R^5$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$  (式中、 $R^8$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラールキル基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。 $R^9$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラールキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。 $R^{10}$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラールキル基を表す。)を表す。イミダゾールの窒素原子上の置換基 $R^5$ は



ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ または $-CO_2R^9$ （式中、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同義である。）を表す。

Lは、Aの炭素原子に結合する式：



（式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に単結合を意味する。 $R^1$ は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子に結合する。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ （式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。）を表す。また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、このうちの任意の2つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および炭素原子と共に置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

ただし、式中、Mが単結合または $-O-$ の場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、3つ以上同時に水素原子を表すことはない。

また、式： $-NR^2R^3$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ で表される基を表してもよい。 $R^{43}$ および $R^{44}$ は、以下の（1）または（2）の通りである。

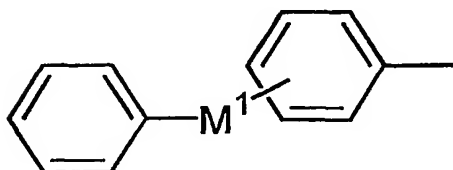
（1）独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル基またはNH基の保護基を表す。

（2）一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員

含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。)で表される基を表す。]

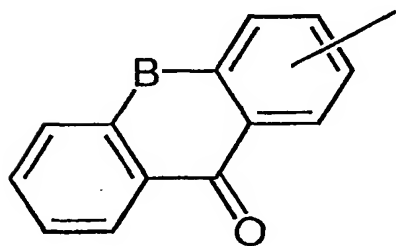
5 で表される5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

2. Eが式:



10 [式中、M¹は-CQ- (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。)、-CH(OR¹¹)-、-C(OR¹¹)₂-、-C(=NOR¹¹)- (R¹¹は前記と同義である。)、-C(=NR¹²)- (R¹²は水素原子または低級アルキル基を表す。)、-C(=NNR¹³R¹⁴)- (R¹³およびR¹⁴は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、-CO-または-CS-を表す。または、式:

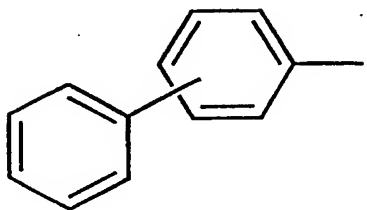
15



20 (式中、Bは単結合、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-を表す。)を表す。当該Eは、ハロゲン原子、アセチル基、ニトロ基、ホルミル基、シアノ基、-R¹⁷ (R¹⁷は低級アルキル基を表す。)、-OR¹¹ (R¹¹は前記と同義である。)、-CO₂R²⁹、-SO₂R²⁹ (R²⁹は低級アルキル基を表す。)および-C(=O)NR³⁰R³¹、-SO₂NR³⁰R³¹ (R³⁰およびR³¹は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。)からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換さ

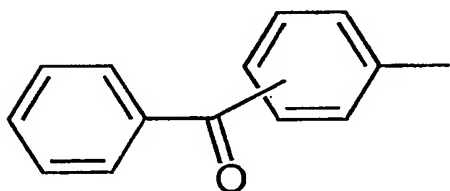
れていてもよい。] である請求項 1 記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

3. E が式：



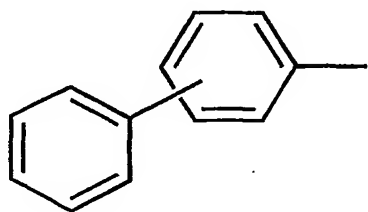
- 5 [当該 E は、ハロゲン原子、アセチル基、ニトロ基、ホルミル基、シアノ基、  
 $-R^{17}$  ( $R^{17}$  は低級アルキル基を表す。)、 $-OR^{11}$  ( $R^{11}$  は前記と同義である。)、 $-CO_2R^{29}$ 、 $-SO_2R^{29}$  ( $R^{29}$  は低級アルキル基を表す。) および  $-CONR^{30}R^{31}$  および、 $-SO_2NR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$  および  $R^{31}$  は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で  
 10 置換されていてもよい。] である請求項 1 記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

4. E が式：



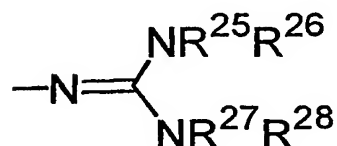
- 15 [当該 E は、ハロゲン原子、アセチル基、シアノ基、 $-R^{17}$  ( $R^{17}$  は低級アルキル基を表す。)、 $-OR^{11}$  ( $R^{11}$  は水素原子または低級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。] である請求項 1 記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

5. E が式：



〔当該Eは、ハロゲン原子、アセチル基、シアノ基、 $-R^{17}$  ( $R^{17}$ は低級アルキル基を表す。)、 $-OR^{11}$  ( $R^{11}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)] からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。〕である請求項1記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

6. Lが式：



〔式中、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、以下の(1)、(2)または(3)を表す。ただし、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ の最低1つが水素原子である場合、互変異性体が生じ、 $C=N$ 二重結合と水素原子の位置異性体が存在するが、これら互変異性体も含まれる。〕

(1)  $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、または $R^{28}$ は、それぞれ独立して以下の(a)から(c)のいずれかである。

(a) 独立して水素原子、アシル基、NH基の保護基、直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基(直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$ は請求項1における意義と同義である。 $R^{32}$ は低級アルキル基を表す。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$ は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる1から4個の置換基で置換されてもよい。)を表す。ただし、Mまたは $M^1$ が単結合または $-O-$ の場合、 $R^{25}$ 、

R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は、3つ以上同時に水素原子を表すことはない。

(b) R<sup>25</sup>とR<sup>26</sup>が、一緒になって結合する窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、—S(O)<sub>r</sub>-R<sup>32</sup>（rおよびR<sup>32</sup>は前記と同じである。）、—CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>（R<sup>32</sup>は前記と同義である）、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。

(c) R<sup>27</sup>とR<sup>28</sup>が、一緒になって結合する窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、—S(O)<sub>r</sub>-R<sup>32</sup>（rおよびR<sup>32</sup>は前記と同じである。）、—CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>（R<sup>32</sup>は前記と同義である）、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。

(2) R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>は、一緒になって2つの窒素原子、および一つの炭素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、—S(O)<sub>r</sub>-R<sup>32</sup>

（rおよびR<sup>32</sup>は前記と同じである。）、—CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>（R<sup>32</sup>は前記と同義である）、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。

R<sup>25</sup>およびR<sup>28</sup>は、独立して水素原子、アシル基、NH基の保護基、直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基（直鎖または分枝した炭素数1から10のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、—S(O)<sub>r</sub>-R<sup>32</sup>（rおよびR<sup>32</sup>は前記と同じである。）、—CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>（R<sup>32</sup>は前記と同義である）からなる群か

ら任意に選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) を表す。

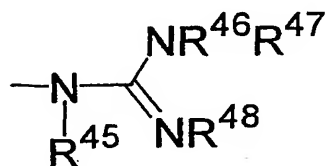
(3) または、式： $=C(NR^{25}R^{26})NR^{27}R^{28}$  は、式： $=C(NR^{41}R^{42})N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$  または式： $=C(NR^{41}R^{42})NHC(NR^{43}R^{44})=NH$  を表す。

- 5  $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$  および  $R^{44}$  は、以下の (a-1) または (b-1) の通りである。

(a-1) 独立して水素原子、置換されてもよいアルキル基または NH 基の保護基を表す。

- 10 (b-1) 一緒になって窒素原子と共に、5～7 員含窒素脂肪族複素環基 (5～7 員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、オキシ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。] である、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

- 15 7. L が式：



- [式中、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$  および  $R^{48}$  は、以下の (1<sup>1</sup>)、(2<sup>1</sup>) または (3<sup>1</sup>) の通りである。ただし、M、または M<sup>1</sup> が単結合または -O- の場合、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{48}$  は、3 つ以上同時に水素原子を表すことはない。

(1<sup>1</sup>)  $R^{45}$  および  $R^{48}$  は、以下の (a1) または (b1) の通りであり、 $R^{46}$  および  $R^{47}$  は、前記の (a) または以下の (c1) の通りである。

(a1)  $R^{45}$  は、低級アルキル基またはアセチルを表す。 $R^{48}$  は、水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。

- 25 (b1) 一緒になって 2 つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、5～7 員含窒素脂肪族複素環基 (5～7 員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ

基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である)、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。

- 5 (c1) 一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基 (5～7員含窒素脂肪族複素環基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$
- 10 ( $R^{32}$  は前記と同義である。)、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。

(2<sup>1</sup>)  $R^{46}$  および  $R^{48}$  は、前記 (b1) を表す。

- $R^{45}$  および  $R^{47}$  は、独立して水素原子、アシル基、NH基の保護基、直鎖または分枝した炭素数 1 から 10 のアルキル基 (直鎖または分枝した炭素数 1 から 10
- 15 のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) を表す。

- 20 (3<sup>1</sup>)  $R^{45}$  および  $R^{46}$  は、前記 (b1) を表す。

- $R^{47}$  および  $R^{48}$  は、独立して水素原子、アシル基、NH基の保護基、直鎖または分枝した炭素数 1 から 10 のアルキル基 (直鎖または分枝した炭素数 1 から 10
- 25 のアルキル基は、ニトロ基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アシル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、メルカプト基、 $-S(O)_r-R^{32}$  ( $r$  および  $R^{32}$  は前記と同じである。)、 $-CO_2R^{32}$  ( $R^{32}$  は前記と同義である) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい。) を表す。] である、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09172

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/88, 263/48, 277/42, 403/12, 413/12, 417/12  
//A61K31/421, 31/426, 31/496, 31/541, 31/5377,  
A61P37/06, 37/08, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/88, 263/48, 277/42, 403/12, 413/12, 417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO, 2001/05774, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited), 25 January, 2001 (25.01.01), Full text (Family: none)	1-7
X	WO, 98/47880, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited), 29 October, 1998 (29.10.98), Full text & JP, 11-240873, A & EP, 979226, A1 & US, 6100260, A & CN, 125794, A	1-7
A	JP, 9-59258, A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 04 March, 1997 (04.03.97), Full text (Family: none)	1-7
A	EP, 449211, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 02 October, 1991 (02.10.91), Example 26, compound & JP, 4-221373, A & US, 5102897, A	1-7
A	EP, 248399, A1 (SUMITOMO PHARMASEUTICALS Co., Ltd.),	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
26 March, 2001 (26.03.01)

Date of mailing of the international search report  
03 April, 2001 (03.04.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09172

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	09 December, 1987 (09.12.87), Full text & JP, 63-152368, A & US, 4914112, A	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D233/88, 263/48, 277/42, 403/12, 413/12, 417/12  
 //A61K31/421, 31/426, 31/496, 31/541, 31/5377,  
 A61P37/06, 37/08, 29/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D233/88, 263/48, 277/42, 403/12, 413/12, 417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E, X	WO, 2001/05774, A1 (住友製薬株式会社) 25.1月.2001(25.01.01) 全文献参照。(ファミリーなし)	1-7
X	WO, 98/47880, A1 (住友製薬株式会社) 29.10月.1998(29.10.98) 全文献参照 & JP, 11-240873, A & EP, 979226, A1 & US, 6100260, A & CN, 125794, A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.03.01

国際調査報告の発送日

03.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 9-59258, A (小野薬品工業株式会社) 4.3月.1997(04.03.97) 全文献参照。(ファミリーなし)	1-7
A	EP, 449211, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2.10月.1991(02.10.91) Example 26の化合物参照。 & JP, 4-221373, A & US, 5102897, A	1-7
A	EP, 248399, A1 (SUMITOMO PHARMASEUTICALS Co.Ltd.) 9.12月.1987 (09.12.87) 全文献参照 & JP, 63-152368, A & US, 4914112, A	1-7